

HSC'd

MODULARIO
LOA - 101

PTO

14 OCT 2004



10/511696

PCT/IB 03/01459

Mod. C.E. - 1-4-7

14.05.03

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2002 A 000798

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 22 MAY 2003

WIPO

PCT

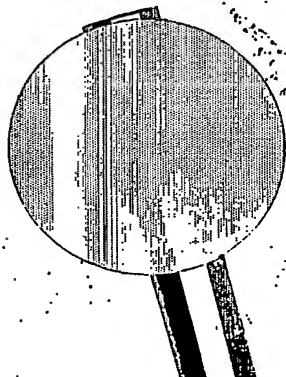
8 MAG. 2003

Roma, li

IL DIRIGENTE

D.ssa Paola DI CINTIO

BEST AVAILABLE COPY

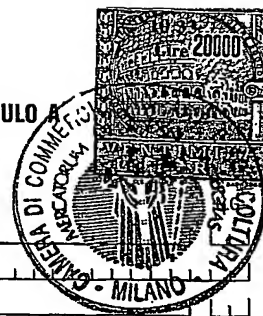


AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **F.T. HOLDING S.A.**Residenza **LUSSEMBURGO LU**

codice

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Dr. Diego Pallini ed altri**

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza **Notarbartolo & Gervasi S.p.A.**via **C.so di Porta Vittoria**n. **9**città **Milano**cap **20122**(prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scd) **A61K**

gruppo/sottogruppo

Cerotti transdermici a matrice adesiva siliconica stabilizzati con copolimeri metacrilici

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **CILURZO Francesco**

3)

2) **TOSI Leila**

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1) **nessuna**

2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ **PROV** n. pag. **134**Doc. 2) ☒ **PROV** n. tav. **15**Doc. 3) ☒ **RIS**Doc. 4) ☒ **RIS**Doc. 5) ☒ **RIS**Doc. 6) ☒ **RIS**Doc. 7) ☒

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio se in italiano)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

DUECENTONOVANTUNO/80.-COMPILATO IL **15/04/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Diego Pallini

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO**

VERBALE DI DEPOSITO

DUEMILADUE

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 000798

Reg. A.

L'anno **2002**, del mese di **APRILE**

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto e fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Notario Roberto

dall'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

MACCOMBENT

REG. A

DATA DI DEPOSITO 15/04/2002

NUMERO BREVETTO 1

DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

Cerotti transdermici a matrice adesiva siliconica stabilizzati con copolimeri metacrilici

L RIASSUNTO

c) uno strato protettivo disposto sopra la suddetta matrice adesiva rimovibile al momento dell'uso.



M. DISEGNO

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo: " Cerotti transdermici a matrice adesiva siliconica stabilizzati con copolimeri metacrilici "

a nome di: F.T. HOLDING S.A.

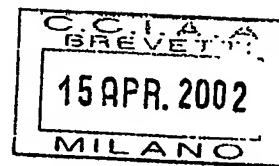
con sede in: Lussemburgo

MI 2002 A 0 0 0 7 9 8

inventori designati: CILURZO Francesco, TOSI Leila

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda cerotti adatti per somministrazione transdermica o topica contenenti matrici adesive a base di polimeri siliconici stabili allo stoccaggio.



STATO DELLA TECNICA

Il trattamento terapeutico di pazienti con sostanze farmacologicamente accettabili è comunemente effettuato mediante somministrazione periodica di dosi definite di farmaco nelle 24 ore giornaliere. Tuttavia queste classiche vie di somministrazione quale la via orale o iniettiva richiedono ricorrenti somministrazioni di alti dosaggi per assicurare un efficace livello di farmaco nel corpo. Il rilascio controllato di farmaco per via endovenosa rispetto alla via orale evita la somministrazione discontinua e quindi il relativo rilascio, mantenendo un costante e prolungato livello di farmaco , evitando al tempo stesso il primo stadio di metabolismo epatico.

In una tale prospettiva è stata concepita e sviluppata per la medicazione sistemica e la terapia locale la via transdermica, che presenta degli indubbi vantaggi non solo nei confronti delle suddette applicazioni sistemiche tradizionali, ma anche nei confronti delle formulazioni topiche

A handwritten signature in the bottom right corner of the page.

più convenzionali quali le pomate, gli unguenti e le creme . Quest'ultima fornisce infatti i vantaggi di un ingresso controllato e diretto di un farmaco nella circolazione sanguigna associata ad un'indiscutibile facilità di applicazione da parte del paziente. Sia che si somministri un farmaco per medicazione sistemica, o per trattamento locale, la via transdermica utilizza la pelle intatta come il portale di ingresso ed il sito di applicazione del farmaco.

Sono stati concepiti e sviluppati svariati tipi di sistemi transdermici.

Il primo è il dispositivo *reservoir*. In questo sistema lo strato di supporto ed una membrana in grado di controllare il rilascio di farmaco formano uno strato deposito o *reservoir* di farmaco che contiene tale principio attivo in forma liquida o in forma gel. La membrana permeabile controlla la velocità alla quale viene rilasciato il farmaco. Poiché la soluzione del farmaco è satura il rilascio attraverso la membrana è costante nel tempo.

Un film adesivo inerte e permeabile copre l'intera superficie a contatto con la pelle o solo una parte di cerotto secondo la compatibilità dell'adesivo con il veicolo e la formulazione del farmaco.

Il secondo tipo di dispositivo incorpora una matrice polimerica in cui viene caricato il principio attivo ed in cui esso deve diffondere attraverso la rete polimerica da una fase continua omogenea od una fase dispersa del farmaco nel polimero oppure da micro *reservoir* del farmaco uniformemente dispersi nella fase polimerica. La velocità di diffusione controlla la velocità di rilascio del farmaco che diminuisce con il tempo mentre si svuota dello stesso la parte di matrice dalla parte a contatto con la pelle. Come nel caso del dispositivo *reservoir* l'adesione alla

pelle è assicurata da uno strato adesivo che ricopre il suddetto polimero, oppure in alternativa da un bordo di adesivo.

Il terzo tipo è il dispositivo più semplice, in cui la matrice adesiva contiene il farmaco e viene applicata direttamente sulla pelle.

Gli adesivi a pressione (PSA) in tutti e tre i suddetti tipi di dispositivi giocano un ruolo chiave assicurando un contatto intimo e sicuro del cerotto transdermico con la superficie della pelle. Infatti con essi il cerotto è flessibile ed aderisce alla pelle mediante applicazione di una leggera pressione, senza provocare irritazioni per un periodo di tempo compreso tra 1 e 7 giorni e evitando di lasciare residui, una volta rimosso. Inoltre il PSA deve essere permeabile sia ai principi attivi che ai relativi promotori di assorbimento.

I PSA siliconici (III) descritti in figura 11 sono i prodotti di condensazione del polimero (I) riportato in Figura 11 che presenta come gruppi terminali i silanoli, con la resina silicato (II). (I) è un polidimetilsilossano a bassa viscosità (12,000-15,000Cps) o una gomma con funzionalità silanolica nella catena principale. La resina (II) è una rete di silicati tridimensionali solubile. Il rapporto resina (II)/polimero (I) nel policondensato (III) determina il bilancio ottimale di proprietà adesive e coesive. Infatti aumentando il contenuto di polimero (I), (III) presenta maggiore viscosità e minore resistenza al taglio, al contrario un alto contenuto di resina (II) in (III) produce un adesivo con minore viscosità e più alta adesione.

La funzionalità del residuo silanolico in (III) può essere sostituita con un gruppo trimetilsilossano mediante una reazione di trimetilsililazione per

dare un PSA siliconico (IV) come riportato nella suddetta figura 11, che quindi mostra minore tendenza a reagire ulteriormente o a formare legami idrogeno con principi attivi aventi gruppi funzionali amminici.

Utilizzando tale tipo di tecnologia Dow Corning produce due tipi PSA siliconici: Bio -PSA® Standard, Bio -PSA® siliconici compatibili con gruppi amminici.

Ciascuno di questi tipi è disponibile in 3 differenti gradi di viscosità plasticità ed adesione.

Si riportano nella seguente tabella 1 le caratteristiche di detti prodotti

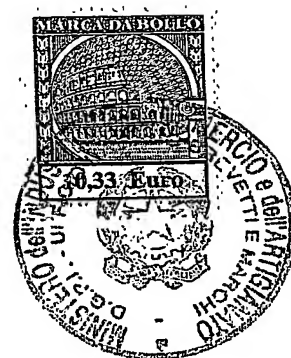


Tabella 1

Silicone PSA Bio -PSA®	Nomenclatura	Resina (II)/ polimero(I)	Viscosità (g)*	Adesione (g/cm)*	Plasticità ** (100xcm)
Standard	7-4400 (III-a)	65/35	<70	800	64
	7-4500 (III-b)	60/40	70	600	41
	7-4600 (III-c)	55/45	500	400	22
Bio -PSA® Ammino- Compatibili	7-4100 (IV-a)	65/35	70	750	51
	7-4200 (IV-b)	60/40	150	650	33
	7-4300 (IV-c)	55/45	500	500	26

I suddetti PSA siliconici sono disponibili in commercio sotto forma di soluzioni in solventi scelti tra eptano (codice commerciale 01), acetato di etile (codice commerciale 02), toluene (codice commerciale 03) e tipicamente a concentrazioni del 60% in peso.

E' riconosciuto che i PSA siliconici sono particolarmente adatti per i sistemi transdermici in quanto rispondono ai suddetti requisiti.

A causa della loro struttura molecolare i PSA siliconici, presentano le seguenti proprietà:

bassa energia superficiale, bassa temperatura di transizione vetrosa, alto grado di flessibilità, buona adesività, nonché forza di coesione, alta permeabilità ad una ampia varietà di agenti terapeutici.

Inoltre a differenza di altri PSA a base acrilica e di gomma sintetica, sono privi di plastificanti, catalizzatori o altri agenti potenzialmente tossici.

I PSA siliconici sono particolarmente efficaci quando vengono impiegati per la preparazione del terzo tipo di cerotto transdermico sopra descritto ovvero i cerotti in cui il principio attivo è disperso nella matrice adesiva, dal momento che oltre ai suddetti vantaggi permettono una maggiore diffusione di principio attivo nella pelle.

Tuttavia il principio attivo presente a concentrazioni di sovrassaturazione in tali tipi di adesivi, tende a cristallizzare con il passare del tempo, di conseguenza il cerotto presenta minore efficacia terapeutica in quanto diminuisce il principio attivo in grado di diffondere nella pelle. Ciò presenta un inconveniente non indifferente, in quanto tale tipo di cerotto non è stoccabile se non per brevissimi periodi di tempo.

In "Eudragits: Role as crystallization inhibitors in drug -in adhesive transdermal system of estradiolo" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 52 (2001) 173-180 P.N. Kotiyan et al hanno evidenziato che in un cerotto transdermico del terzo tipo contenente come principio attivo estradiolo ed in cui la matrice adesiva è costituita da un copolimero di esilacrilato-acido acrilico, contenenti il 5% di principio attivo disperso nella matrice adesiva, dei particolari copolimeri cationici di tipo acrilico in forma micronizzata, ovvero gli Eudragit® E PO



ed Eudragit® RL PO a concentrazioni comprese tra 0,25-2.0 mg/cm², sono in grado di prevenire la formazione di cristalli anche dopo periodi di tempo di 6 mesi a temperatura ambiente.

PROBLEMA TECNICO

Era sentita l'esigenza di disporre di un cerotto transdermico in cui il principio attivo è disperso in una matrice adesiva costituita da adesivi a pressione (PSA) siliconici che sia stabile allo stoccaggio per periodi di tempo prolungati.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La Richiedente ha ora inaspettatamente trovato che è possibile ottenere cerotti stabili allo stoccaggio mediante aggiunta tra 1 e 10% in peso sul peso del PSA siliconico di uno o più copolimeri di esteri dell'acido acrilico e/o metacrilico contenenti gruppi amminici o ammonici salificati.

La Richiedente ha inoltre trovato che il suddetto intervallo di quantitativo di copolimero del suddetto estere acrilico e/o metacrilico è critico, per ottenere i risultati desiderati. Infatti concentrazioni inferiori a 1% in peso di tale componente non prevengono la formazione di cristalli di principio attivo. A concentrazioni superiori al 10% del suddetto copolimero si assiste ad una significativa alterazione delle proprietà meccaniche e biofarmaceutiche

Oggetto della presente invenzione è quindi un cerotto adatto per la somministrazione transdermica o locale di almeno un principio attivo comprendente:

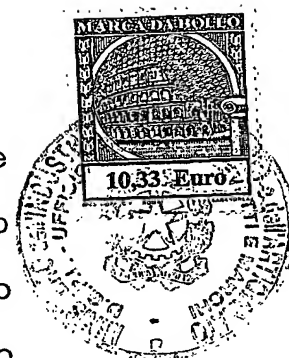
a) una matrice a base di polimeri siliconici adesivi a pressione contenente:



- a-1) detto principio attivo in concentrazioni comprese tra 1 e 10% in peso sul peso totale di detta matrice adesiva a secco,
- a-2) detti polimeri siliconici in quantitativi compresi tra 90 e 99% in peso sul peso totale di detta matrice adesiva a secco,
- a-3) almeno un copolimero di esteri dell'acido acrilico e/o metacrillico di tipo cationico, contenente gruppi amminici o gruppi ammonici salificati, in concentrazione compresa tra 1 e 10% in peso sul peso totale di detti polimeri adesivi siliconici,
- b) uno strato di supporto su cui si trova la suddetta matrice adesiva (a),
- c) uno strato protettivo disposto sopra la suddetta matrice adesiva.

DESCRIZIONE DELLE FIGURE.

La figura 1a rappresenta una foto ingrandita (10X) effettuata tramite microscopio ottico AXIOLAB® ZEISS con luce polarizzata del cerotto ottenuto con la formulazione 1 come descritto nell'esempio 1 al tempo $t=0$, la figura 1b rappresenta una foto ingrandita (10X) dello stesso cerotto dopo stoccaggio per 7 giorni a 20°C ed infine la figura 1c una foto ingrandita (10X) del medesimo cerotto dopo stoccaggio per 28 giorni a 20°C. La figura 2a rappresenta una foto eseguita allo stesso microscopio ottico con luce polarizzata ingrandita (10X) del cerotto transdermico ottenuto con la formulazione 2 descritta nell'esempio 1 dopo stoccaggio per 7 giorni a 20°C, la figura 2b rappresenta una foto ingrandita (10X) del cerotto dopo stoccaggio per 28 giorni a 20 ° C. La figura 3a rappresenta una foto ingrandita (10X), eseguita allo stesso microscopio ottico con luce polarizzata del cerotto ottenuto come descritto nell'esempio 1 con la formulazione 3 al tempo $t=0$, la figura 3b



Handwritten signature or mark.

rappresenta una foto ingrandita (10X), dello stesso cerotto transdermico dopo stoccaggio per 30 giorni a 20°C.

La figura 4a rappresenta una foto ingrandita (10X), eseguita allo stesso microscopio ottico con luce polarizzata del cerotto ottenuto come descritto nell'esempio 1 con la formulazione 4 al tempo $t=0$, la figura 4b rappresenta una foto ingrandita (10X), eseguita allo stesso microscopio, dello stesso cerotto transdermico dopo stoccaggio per 100 giorni a 20°C.

La figura 5a rappresenta una foto ingrandita (10X), eseguita allo stesso microscopio, del cerotto ottenuto come descritto nell'esempio 1 con la formulazione 5 al tempo $t=0$, la figura 5b rappresenta una foto ingrandita (10X), dello stesso cerotto transdermico dopo stoccaggio per 100 giorni a 20°C.

La figura 6a rappresenta una foto ingrandita (10X), eseguita allo stesso microscopio ottico con luce polarizzata, del cerotto ottenuto come descritto nell'esempio 2 con la formulazione 4 al tempo $t=0$, la figura 6b rappresenta una foto ingrandita (10X), dello stesso cerotto transdermico dopo stoccaggio per 25 giorni a 20 °C. .

La figura 7a rappresenta una foto ingrandita (10X) eseguita allo stesso microscopio ottico con luce polarizzata, del cerotto ottenuto come descritto nell'esempio 2 con la formulazione 6 al tempo $t=0$, la figura 7b rappresenta una foto ingrandita (10X), dello stesso cerotto transdermico dopo stoccaggio per 50 giorni a 20°C.

La figura 8a rappresenta una foto ingrandita (10X), eseguita allo stesso microscopio ottico con luce polarizzata, del cerotto ottenuto come descritto nell'esempio 2 con la formulazione 7 dopo stoccaggio per 45

giorni a 20°C, la figura 8b rappresenta una foto ingrandita (10X), dello stesso cerotto transdermico dopo stoccaggio per 7 mesi a 20 °C.

La figura 9a rappresenta una foto ingrandita (10X), eseguita allo stesso microscopio ottico con luce polarizzata, del cerotto ottenuto come descritto nell'esempio 2 con la formulazione 8 al tempo $t=0$, la figura 9b rappresenta una foto ingrandita (10X), dello stesso cerotto transdermico dopo stoccaggio per 40 giorni a 20°C. La figura 10a rappresenta una foto ingrandita (10X), eseguita allo stesso microscopio ottico con luce polarizzata, del cerotto ottenuto come descritto nell'esempio 2 con la formulazione 9 dopo stoccaggio per 48 giorni a 20°C, la figura 10b rappresenta una foto ingrandita (10X) dello stesso cerotto transdermico dopo stoccaggio per 7 mesi a 20°C.

La figura 11 rappresenta lo schema di sintesi dei PSA silconici impiegati nel cerotto oggetto della presente invenzione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Il cerotto oggetto della presente invenzione può contenere qualsiasi tipo di principio attivo compatibile e solubilizzabile nella matrice.

Tuttavia questo sistema è particolarmente preferito per farmaci ad attività antispastica urinaria ed un farmaco particolarmente preferito appartenente a tale classe è la oxibutinina.

Un'altra classe di farmaci a cui tale sistema è applicabile sono i farmaci impiegati per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna e particolarmente preferiti sono il principio attivo terazosin e la finasteride.

Un'altra classe di principi attivi utilizzabile nel cerotto transdermico è quella degli ormoni steroidei ed in particolare gli estrogeni quali

deidroepiandrosterone, l'estradiolo , e i progestinici, quali ad esempio noretisterone.

Infine citiamo le seguenti classi di farmaci applicabili al cerotto oggetto della presente invenzione quali gli antiinfiammatori non steroidei ed in particolare gli acidi arilalcanoici quale ad esempio ibuprofen, e gli oxicam quale ad esempio il piroxicam; i betabloccanti non selettivi quali propranololo, ed i selettivi quali atenololo, calcioantagonisti ed in particolare le diidropiridine quali la nifedipina; e le benzodiazepine quali il clonazepam, triazolam, lorazepam.

Quando il principio attivo oggetto della presente invenzione contiene gruppi amminici il polimero silconico è preferibilmente scelto tra quelli ammino compatibili Bio -PSA[®], 7-4100 (IV-a) , 7-4200 (IV-b), 7-4300 (IV-c), le cui caratteristiche sono riportate in Tabella 1. Quando il principio attivo non presenta gruppi amminici, si impiegano preferibilmente i Bio -PSA[®] Standard, scelti tra 7-4400 (III-a), 7-4500 (III-b), 7-4600 (III-c).

Altre soluzioni preferite prevedono l'impiego di miscele di Bio -PSA[®] Standard con quelli ammino compatibili, sia per principi attivi che contengono gruppi amminici che per quelli che non li contengono.

Inoltre i cerotti oggetto della presente invenzione possono contenere una miscela di due o tre tipi di polimeri 7-4400 – 7-4600 Standard Bio -PSA[®] oppure una miscela di due o tre tipi 7-4100 – 7-4300 dei Bio -PSA[®] ammino compatibili.

L'esperto del ramo può quindi scegliere a seconda del tipo di principio attivo e delle proprietà meccaniche che si desiderano ottenere quali polimeri silconici o se optare per una miscela di polimeri silconici tra

quelle sopra menzionate.

Secondo una soluzione preferita si impiegano le soluzioni dei suddetti PSA siliconici in acetato di etile ovvero i prodotti commerciali contenenti il 60% di polimero (ovvero i prodotti commerciali standard Bio -PSA® 7-4402, 7-4502, 7-4602, e quelli ammino compatibili 7-4102, 7-4202, 7-4302.

Il copolimero (a-3) è preferibilmente scelto tra:

- i) copolimeri cationici a base di dialchilamminoalchilmetacrilato, ed esteri neutri alchilmetacrilati, dove per alchile si intende un residuo alchilico lineare o ramificato C1-C10, detti copolimeri aventi peso molecolare medio compreso tra 100.000 e 500.000 ed in cui il rapporto tra unità ripetitive dialchilammonioalchilmetacrilato/ esteri neutri è compreso tra 2:1 e 1:2;
- ii) copolimeri cationici a base trialchilammonioalchilmetacrilato esteri ed esteri neutri alchilmetacrilati, esteri neutri alchilacrilati, dove per alchile si intende un residuo alchilico lineare o ramificato C1-C10, detto copolimero avente peso molecolare medio compreso tra 100.000 e 500.000 e con un rapporto esteri neutri di alchilmetacrilato e metilmetacrilato / trialchil-ammonioalchilmetacrilato compreso tra 40:1 e 20:1, e
- iii) miscele dei copolimeri (i) e (ii)

Secondo una soluzione particolarmente preferita il copolimero è scelto nel gruppo costituito da:

a-3-1) poli-(butilmetacrilato,(2-dimetilamminoetil)-metacrilato,



Handwritten signature or mark.

metilmetacrilato in cui il rapporto tra i suddetti 3 monomeri è rispettivamente: 1:2:1 ed è caratterizzato da peso medio molecolare 150.000, questo prodotto è disponibile in commercio con il nome commerciale Eudragit® E100.

a-3-2) poli(etil-acrilato, metilmetacrilato, trimetilammonioetil-metacrilato cloruro) caratterizzato da peso medio molecolare 150.000 ed in cui il rapporto tra i suddetti monomeri è compreso tra 1:2:0,2, questo prodotto è disponibile in commercio con il nome commerciale Eudragit® RL100,

a-3-3) poli(etil-acrilato, metilmetacrilato, trimetilammonioetil-metacrilato cloruro) caratterizzato da peso medio molecolare 150.000 ed in cui il rapporto tra i suddetti monomeri è compreso tra 1:2:0,1, questo prodotto è disponibile in commercio con il nome commerciale Eudragit® RS100;

a-3-4) miscele di due o tutti i copolimeri a-3-1), a-3-2), a-3-3).

Preferibilmente si aggiunge nella fase di preparazione della matrice adesiva del cerotto secondo la presente invenzione i suddetti copolimeri sotto forma di una soluzione di acetato di etile che li contiene in quantità del 10% circa.

Il copolimero acrilico (a-3-1) può essere impiegato sia quando nella matrice adesiva è presente un principio attivo di tipo basico che un principio attivo di tipo acido, alcolico, ecc.

Invece è preferibile impiegare Eudragit RS100 (a-3-3), quando il principio attivo è di tipo basico, mentre un Eudragit RL100 (a-3-2), quando il principio attivo è di tipo acido.

La matrice adesiva può contenere altri additivi quali agenti solubilizzanti quali ad esempio propilenglicole, polietilenglicoli a vario peso molecolare, glicerina ed inoltre promotori di assorbimento quali ad esempio caprolattone, acidi grassi insaturi e loro esteri e terpeni

Lo strato di supporto può essere scelto tra uno qualsiasi di quelli abitualmente utilizzati per cerotti transdermici, se necessario si può impiegare un film permeabile al vapor d'acqua per evitare la macerazione della pelle, quale ad esempio quello disponibile in commercio con il marchio Cotran[®] 97.15 da 3M.

Quale foglio protettivo (c) si deve usare un film non siliconato come ad esempio quello disponibile in commercio con il marchio Scotch Pack[®] 1022 da 3M.

I cerotti oggetto della presente invenzione vengono preparati con un processo che comprende i seguenti stadi:

α) si aggiunge la soluzione del copolimero di esteri dell'acido acrilico e/o metacrilico di tipo cationico, contenente gruppi amminici o gruppi ammonici salificati (a3) in solvente organico preferibilmente acetato di etile alla soluzione del PSA siliconico nello stesso solvente organico utilizzato per (a3), preferibilmente acetato di etile,

β) si aggiunge il principio attivo alla miscela ottenuta nel precedente stadio (α) e si mantiene sotto agitazione per 3 ore,

γ) si spalma la miscela proveniente dal precedente stadio (β) sul supporto (b), la si essicca e si applica il foglio protettivo (c) con macchine di tipo convenzionale.

Si riportano a scopo illustrativo ma non limitativo alcuni esempi di

3090PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

preparazione del cerotto oggetto della presente invenzione.

ESEMPIO 1

1.A Preparazione delle soluzioni polimeriche utilizzate per la
preparazione della matrice

Composizione :

Form. no	Oxibutinina base (g)	BIO- PSA 7- 4302 (g)	BIO- PSA 7- 4202 (g)	Glicole propilenico (g)	Eu. E* (g)	Eu. RL* (g)	Eu. RS* (g)	Data prep.
1	2.58	97.42	-	-	-	-	-	05/07/01
2	2.35	88.61	-	2.98	6.06	-	-	05/07/01
3	2.10	79.10	-	2.66	16.14	-	-	11/06/01
4	1.83	81.53	-	-	16.64	-	-	28/09/01
5	1.83	81.53	-	-	-	-	16.64	28/09/01
6	1.83	81.53	-	-	-	16.64	-	28/09/01
7	1.57	69.90	-	-	28.53	-	-	01/10/01
8	1.57	69.90	-	-	-	-	28.53	01/10/01
9	1.75	77.96	-	-	20.29	-	-	03/10/01
10	1.75	77.96	-	-	-	-	20.29	03/10/01
11	1.65	73.57	-	-	24.77	-	-	03/10/01
12	1.65	73.57	-	-	-	-	24.77	03/10/01
13	2.44	-	97.56					28/05/01
14	2.20	-	81.50				16.30	11/06/01
15	2.10	-	79.10	2.66			16.14	11/06/01
16	2.10	-	79.10	2.66	16.14			11/06/01
17	3.59	64.90	28.34				3.17	30/11/01

*Soluzione polimerica di Eudragit E 100, RL 100 o RS 100 10% m/m in acetato di etile



Handwritten signature

Le formulazioni sono state preparate aggiungendo la soluzione di Eudragit® e, quando necessario, il glicole propilenico al BIO PSA® 7-4302 mantenuto in agitazione.

L'oxibutinina è stata aggiunta alla miscela ottenuta mantenendo il sistema in agitazione per 3 ore.

Il sistema polimerico ottenuto è stato lasciato a riposo fino a completo allontanamento dell'aria prima di essere utilizzato.

1.B) Preparazione del cerotto

Supporto: Cotran® 97.15 (3M);

Foglio protettivo: Schochpack® 1022 (3M).

La spalmatura sul foglio protettivo e l'essiccamento della matrice è stata realizzata utilizzando la macchina spalmatrice Matis, modello LTE-S (M).

Velocità di spalmatura	1 m/min;
Tempo di essiccamento	20 min;
Temperatura di essiccamento	50° C
Distanza racla foglio protettivo	350 µm

Al termine del processo il cerotto ottenuto è stato confezionato in buste impermeabili all'aria e conservato a 20°C.

1-C Contenuto di oxibutinina

Il contenuto di oxibutinina è stato determinato solubilizzando un campione di 2,54 cm² in un volume di acetato di etile appropriato e determinando il contenuto in mediante HPLC-UV.

1-D Controllo della formazione di cristalli

La formazione dei cristalli di oxibutinina è stata controllata su una superficie di 144cm² mediante microscopia ottica. I cerotti sono stati

controllati immediatamente dopo la preparazione e, successivamente, una volta alla settimana. Le eventuali variazioni della matrice sono state registrate fotografando con un ingrandimento 10x un campione di cerotto fatto aderire a un vetrino copri oggetto.

1-E Studio di permeabilità cutanea

Gli studi di permeabilità in vitro sono stati condotti con il metodo delle celle di diffusione tipo Franz modificato (P. Minghetti, *J. Pharm. and Pharmacol.*, 51(6): 729-734, 1999), utilizzando come membrana epidermide umana di uno stesso donatore. La quantità di oxibutinina permeata è stata determinata mediante HPLC-UV. I risultati sono la media di tre determinazioni.

1-F Adesività

La capacità dei cerotti di aderire alla pelle è stata valutata mediante "Thumb Tack Test" (D. Satas "Tack" in Handbook of pressure sensitive adhesive Technology Edited by Donatas Satas, 1999; Minghetti et al. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25(1): 1-6, 1999.).

1-G Risultati

Controllo della formazione di cristalli

Tempo di ricristallizzazione di oxibutinina

Form.	Giorni
1	7
2	19
3	45
4	>180
5	>180
6	24
7	>180
8	>180
9	>180
10	>180
11	>180
12	>180
13	90
14	180
15	150
16	150
17	>120

1-H Contenuto di oxibutinina e permeabilità cutanea

Contenuto di oxibutinina nei cerotti e quantità permeata in 24 h

Form.	Contenuto ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	q.tità permeata in 24h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
4	355 ± 14	$120,01 \pm 20,71$
5	329 ± 21	$110,38 \pm 23,12$
6	381 ± 9	$90,01 \pm 28,38$
12	368 ± 15	$103,89 \pm 39,24$



ESEMPIO 2

2-A) Preparazione delle soluzioni polimeriche utilizzate per la preparazione della matrice

Composizione :

Form.n.	Ibu (g)	Bio- psa 4202 (g)	Bio- psa 4302 (g)	Bio- psa 4502 (g)	Bio- psa 4602 (g)	Glicole Prop (g).	Eu E* (g)	Eu RS* (g)	Eu RL* (g)	Data prep.
1	1.96	98.04	-	-	-	-	-	-	-	06/03/01
2	1.96	-	98.04	-	-	-	-	-	-	24/01/01
3	1.96	-	-	98.04	-	-	-	-	-	06/03/01
4	1.96	-	-	-	98.04	-	-	-	-	06/03/01
5	1.91	-	95.69	-	-	2.39	-	-	-	01/03/01
6	1.91	-	-	-	95.69	2.39	-	-	-	10/04/01
7	1.63	-	-	-	81.63	2.04	14.69	-	-	14/06/01
8	1.63	-	-	-	81.63	2.04	-	14.69	-	14/06/01
9	1.63	-	-	-	81.63	2.04	-	-	14.69	13/06/01

Handwritten signature

*Soluzione polimerica di Eudragit E 100, RL 100 o RS 100 10% m/m in acetato di etile

Le formulazioni sono state preparate aggiungendo la soluzione di Eudragit e, quando necessario, il glicole propilenico all'opportuno BIO PSA mantenuto in agitazione.

L'ibuprofene è stato aggiunto alla miscela ottenuta mantenendo il sistema in agitazione per 3 ore.

Il sistema polimerico ottenuto è stato lasciato a riposo fino a completo allontanamento dell'aria prima di essere utilizzato.

2-B Preparazione del cerotto

Supporto: Schochpak 1220 (3M);

Foglio protettivo: Schochpak 1022 (3M).

La spalmatura sul foglio protettivo e l'essiccamento della matrice è stata realizzata utilizzando la macchina spalmatrice Matis, modello LTE-S (M).

Velocità di spalmatura	1 m/min;
Tempo di essiccamento	20 min;
Temperatura di essiccamento	50° C;
Distanza racla foglio protettivo	300 µm.

Al termine del processo il cerotto ottenuto è stato confezionato in buste impermeabili all'aria e conservato a 4°C e 20°C.

2-C Contenuto di ibuprofene

Il contenuto di ibuprofene è stato determinato solubilizzando un campione di 2,54 cm² in un volume di acetato di acetato di etile appropriato e determinando il contenuto in mediante HPLC-UV.

2-D Controllo della formazione di cristalli

La formazione dei cristalli di ibuprofene è stata controllata su una superficie di 144cm² mediante microscopia ottica. I cerotti sono stati controllati immediatamente dopo la preparazione e, successivamente, una volta alla settimana. Le eventuali variazioni della matrice sono state registrate fotografando con un ingrandimento 10x un campione di cerotto fatto aderire a un vetrino coprioggetto.

2- E Studio di permeabilità cutanea

Gli studi di permeabilità in vitro sono stati condotti con il metodo delle celle di diffusione tipo Franz modificato (P. Minghetti, *J. Pharm. and Pharmacol.*, 51(6): 729-734, 1999), utilizzando come membrana epidermide umana di uno stesso donatore. La quantità di ibuprofene permeata è stata determinata mediante HPLC-UV. I risultati sono la media di tre determinazioni.

2-F Adesività

La capacità dei cerotti di aderire alla pelle è stata valutata mediante "Thumb Tack Test" (D. Satas "Tack" in Handbook of pressure sensitive adhesive Technology Edited by Donatas Satas, 1999; Minghetti et al. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25(1): 1-6, 1999.).

2-G Risultati

Contenuto di ibuprofene e quantità permeata in 24 h

Form.	Contenuto ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	q.tità permeata in 24h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
6	368 ± 15	109 ± 13
7	323 ± 23	117 ± 4
9	338 ± 10	145 ± 25

Giorni prima della comparsa dei cristalli

Form.	Temperatura	Giorni
1	20°C	1
2	20°C	5
3	20°C	25
4	20°C	25
5	20°C	5
6	20°C	50
7	20°C	> 9 mesi
7	4°C	> 9 mesi
7	40°C	> 9 mesi
8	20°C	40
9	20°C	> 9 mesi
9	4°C	> 9 mesi
9	40°C	> 9 mesi

ESEMPIO 3

Cerotti contenenti nifedipina (NIF)

3-A) Preparazione delle soluzioni polimeriche utilizzate per la preparazione della matrice

Composizione :

Form.n.	NIF (g)	Bio-psa 4202 (g)	Bio-psa 4302 (g)	Eu E* (g)	Eu RL* (g)	Eu RS* (g)	Data prep.
1	1,96	98,04					06/03/200 2
2	1,64	81,97		16,39			06/03/200 2
3	1,64	81,97			16,39		06/03/200 2
4	1,64	81,97				16,39	06/03/200 2

*Soluzione polimerica di Eudragit E 100, RL 100 o RS 100 10% m/m in acetone

Le formulazioni sono state preparate sciogliendo nifedipina nella soluzione di Eudragit ed aggiungendo il tutto all'opportuno BIO PSA mantenuto in agitazione. La miscela ottenuta è stata mantenuta in agitazione per 3 ore. Il sistema polimerico ottenuto è stato lasciato a riposo fino a completo allontanamento dell'aria prima di essere utilizzato.

3-B) Preparazione del cerotto

Supporto: Schochpak 1220 (3M);

Foglio protettivo: Schochpak 1022 (3M).



La spalmatura sul foglio protettivo e l'essiccamento della matrice è stata realizzata utilizzando la macchina spalmatrice Matis, modello LTE-S (M).

Velocità di spalmatura	1 m/min;
Tempo di essiccamento	15 min;
Temperatura di essiccamento	50° C;
Distanza racla foglio protettivo	350 µm.

Al termine del processo il cerotto ottenuto è stato confezionato in buste impermeabili all'aria e conservato a 4°C e 20°C.

3-D) Controllo della formazione di cristalli

La formazione dei cristalli di nifedipina è stata controllata su una superficie di 144cm² mediante microscopia ottica. I cerotti sono stati controllati immediatamente dopo la preparazione e, successivamente, una volta alla settimana. Le eventuali variazioni della matrice sono state registrate fotografando con un ingrandimento 10x un campione di cerotto fatto aderire a un vetrino coprioggetto.

3-E) Risultati

Giorni prima della comparsa dei cristalli

Form.	Temperatura	Giorni
1	20°C	7
2	20°C	> 30
3	20°C	> 30
4	20°C	> 30

ESEMPIO 4

Cerotti contenenti deidroepiandrosterone (DHEA)

4-A) Preparazione delle soluzioni polimeriche utilizzate per la preparazione della matrice

Composizione :

Form.n.	DHEA (g)	Bio-psa 4602 (g)	isopropano lo	Eu E (g)	Eu RL (g)	Eu RS (g)	Data prep.
1	1,67	81,67	16,66	-	-	-	28/01/200 2
2	1,64	81,97	-	-	-	16,39*	13/12/200 1
3	1,64	81,97	-	16,39*	-	-	13/12/200 1
4	2,04	81,63	-	16,33**	-	-	28/01/200 2
5	1,43	71,43	12,85	-	14,29*	-	25/02/200 2
6	1,43	71,43	12,85	-	-	14,29*	25/02/200 2

*Soluzione polimerica di Eudragit E 100, RL 100 o RS 100 10% m/m in acetato di etile

**Soluzione polimerica di Eudragit E 100 in isopropanolo

La formulazione n. 1 è stata preparata sciogliendo il DHEA in isopropanolo ed aggiungendo la soluzione ottenuta al BIO PSA 4602



mantenuto in agitazione. Il sistema ottenuto è stato mantenuto in agitazione per 3 ore.

La formulazione n. 2 è stata preparata disperdendo il DHEA nel BIO-PSA ed aggiungendo la soluzione di Eudragit. Il sistema ottenuto è stato mantenuto in agitazione per 3 ore.

Le formulazioni n. 3, 4 sono state preparate sciogliendo il DHEA nella soluzione di Eudragit ed aggiungendo il tutto al BIO PSA 4602 mantenuto in agitazione. La miscela ottenuta è stata mantenuta in soluzione per 3 ore.

Le formulazioni n. 5, 6 sono state preparate sciogliendo il DHEA in isopropanolo. Il sistema polimerico finale è stato ottenuto aggiungendo la soluzione ottenuta e quella di Eudragit al BIO-PSA. La miscela ottenuta è stata mantenuta in soluzione per 3 ore.

Tutti i sistemi polimerici ottenuti sono stati lasciati a riposo fino a completo allontanamento dell'aria prima di essere utilizzati.

4-B) Preparazione del cerotto

Supporto: Schochpak 1220 (3M);

Foglio protettivo: Schochpak 1022 (3M).

La spalmatura sul foglio protettivo e l'essiccamento della matrice è stata realizzata utilizzando la macchina spalmatrice Matis, modello LTE-S (M).

Velocità di spalmatura	1 m/min;
Tempo di essiccamento	15 min;
Temperatura di essiccamento	50° C;
Distanza racle foglio protettivo	350 µm.

Al termine del processo il cerotto ottenuto è stato confezionato in buste impermeabili all'aria e conservato a 4°C e 20°C.

4-C) Controllo della formazione di cristalli

La formazione dei cristalli di deidroepiandrosterone è stata controllata su una superficie di 144cm² mediante microscopia ottica. I cerotti sono stati controllati immediatamente dopo la preparazione e, successivamente, una volta alla settimana. Le eventuali variazioni della matrice sono state registrate fotografando con un ingrandimento 10x un campione di cerotto fatto aderire a un vetrino coprioggetto.

4-D) Risultati

Giorni prima della comparsa dei cristalli

Form.	Temperatura	Giorni
1	20°C	7
2	20°C	> 30
3	20°C	> 30
4	20°C	> 30



Handwritten signature or initials.

RIVENDICAZIONI

1. Cerotto adatto per la somministrazione transdermica o locale di almeno un principio attivo comprendente:

a) una matrice a base di polimeri siliconici adesivi a pressione contenente:

a-1) detto principio attivo in concentrazioni comprese tra 1 e 10% in peso sul peso totale di detta matrice adesiva a secco,

a-2) detti polimeri siliconici in quantitativi compresi tra 90 e 99% in peso sul peso totale di detta matrice adesiva a secco,

a-3) almeno un copolimero di esteri dell'acido acrilico e/o metacrilico di tipo cationico, contenente gruppi amminici o gruppi ammonici salificati, in concentrazione compresa tra 1 e 10% in peso sul peso totale di detti polimeri adesivi siliconici,

b) uno strato di supporto su cui si trova la suddetta matrice adesiva (a),

c) uno strato protettivo disposto sopra la suddetta matrice adesiva.

2. Cerotto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è scelto nella classe costituita da farmaci ad attività antispastica urinaria, farmaci impiegati per il trattamento dell'ipertrofia prostatica, ormoni steroidei, antiinfiammatori steroidei, betabloccanti non selettivi, e selettivi, calcioantagonisti, benzodiazepine.

3. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo oxibutinina.

4. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene un principio attivo scelto tra terazosin e finasteride.

5. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che

contiene un principio attivo scelto tra deidroepiandrosterone ed estradiolo.

6. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo noretisterone.

7. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo ibuprofen.

8. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo piroxicam.

9. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo propranololo.

10. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo atenololo.

11. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo nifedipina.

12. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo clonazepam.

13. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo triazolam.

14. Cerotto secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che contiene come principio attivo lorazepam.

15. Cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-14, caratterizzato dal fatto che detti polimeri adesivi siliconici sono scelti nel gruppo costituito da polimero adesivo siliconico (III), polimero adesivo siliconico (IV), e relative miscele dei suddetti copolimeri (III) e (IV).

16. Cerotto secondo la rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che

quando contiene un principio attivo contenente gruppi amminici, si impiegano polimeri adesivi siliconici (III).

17. Cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 15-16, caratterizzato dal fatto detto polimero siliconico (III) è almeno un polimero scelto nel gruppo costituito da (III-a), (III-b) e (III-c).

18. Cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 15-16, caratterizzato dal fatto detto polimero siliconico (IV) è almeno un polimero scelto nel gruppo costituito da (IV-a), (IV-b) e (IV-c).

19. Cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-18, caratterizzato dal fatto che il copolimero (a-3) è scelto nel gruppo costituito da:

- i) copolimeri cationici a base di dialchilamminoalchilmetacrilato, ed esteri neutri alchilmetacrilati, dove per alchile si intende un residuo alchilico lineare o ramificato C1-C10, detti copolimeri aventi peso molecolare medio compreso tra 100.000 e 500.000 ed in cui il rapporto tra unità ripetitive dialchilammonioalchilmetacrilato/ esteri neutri è compreso tra 2:1 e 1:2;
- ii) copolimeri cationici a base trialchilammonioalchilmetacrilato esteri ed esteri neutri alchilmetacrilati esteri neutri alchilacrilati, dove per alchile si intende un residuo alchilico lineare o ramificato C1-C10, detto copolimero avente peso molecolare medio compreso tra 100.000 e 500.000 e con un rapporto esteri neutri di alchilmetacrilato e metilmetacrilato/ trialchil-ammonioalchilmetacrilato compreso tra 40:1 e 20:1;



iii) miscele di (i) e(ii).

20. Cerotto secondo la rivendicazione 19, caratterizzato dal fatto che il copolimero a-3) è scelto nel gruppo costituito da:

a-3-1) poli-(butilmetacrilato,(2-dimetilamminoetil)-metacrilato, metilmetacrilato in cui il rapporto tra i suddetti 3 monomeri è rispettivamente: 1:2:1 ed è caratterizzato da peso medio molecolare 150.000,

a-3-2) poli(etil-acrilato, metilmetacrilato,trimetilammonioetil-metacrilato cloruro) caratterizzato da peso medio molecolare 150.000 ed in cui il rapporto tra i suddetti monomeri è compreso tra 1:2:0,2;

a-3-3) poli(etil-acrilato, metilmetacrilato,trimetilammonioetil-metacrilato cloruro) caratterizzato da peso medio molecolare 150.000 ed in cui il rapporto tra i suddetti monomeri è compreso tra 1:2:0,1 e

a-3-4) miscele di due o tutti i copolimeri a-3-1), a-3-2), a-3-3).

21. Cerotto secondo la rivendicazione 20, caratterizzato dal fatto che quando il principio attivo è di tipo basico, detto cerotto contiene il componente (a-3-3).

22. Cerotto secondo la rivendicazione 20, caratterizzato dal fatto che quando il principio attivo è di tipo acido, detto cerotto contiene il componente (a-3-2).

23. Processo per preparare il cerotto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-22, comprendente i seguenti stadi:

α) si aggiunge la soluzione del copolimero di esteri dell'acido acrilico e/o metacrilico di tipo cationico, contenente gruppi amminici o gruppi ammonici salificati (a3) in solvente organico alla soluzione del PSA



Handwritten signature or mark.

siliconico nello stesso solvente organico utilizzato per (a3),

β) si aggiunge il principio attivo alla miscela ottenuta nel precedente stadio (α) e si mantiene sotto agitazione per 3 ore,

γ) si spalma la miscela proveniente dal precedente stadio(β) sul supporto(b), la si essicca e si applica il foglio protettivo (c) con macchine di tipo convenzionale.

24.Processo secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che si impiegano soluzioni di polimeri siliconici in acetato di etile e quindi il solvente organico dello stadio (α) è acetato di etile.

25. Il processo secondo la rivendicazione 24, caratterizzato dal fatto che dette soluzioni di polimeri siliconici in acetato di etile contengono tale polimero in concentrazioni pari al 60% in peso sul peso totale di detta soluzione.

(ASE/lm)

Milano, li 15 aprile 2002

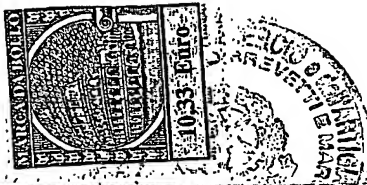
p. F.T. HOLDING S.A.

il Mandatario


Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.





NOTAR BARTOLO & GERVASI S.p.A.

[Handwritten signature]

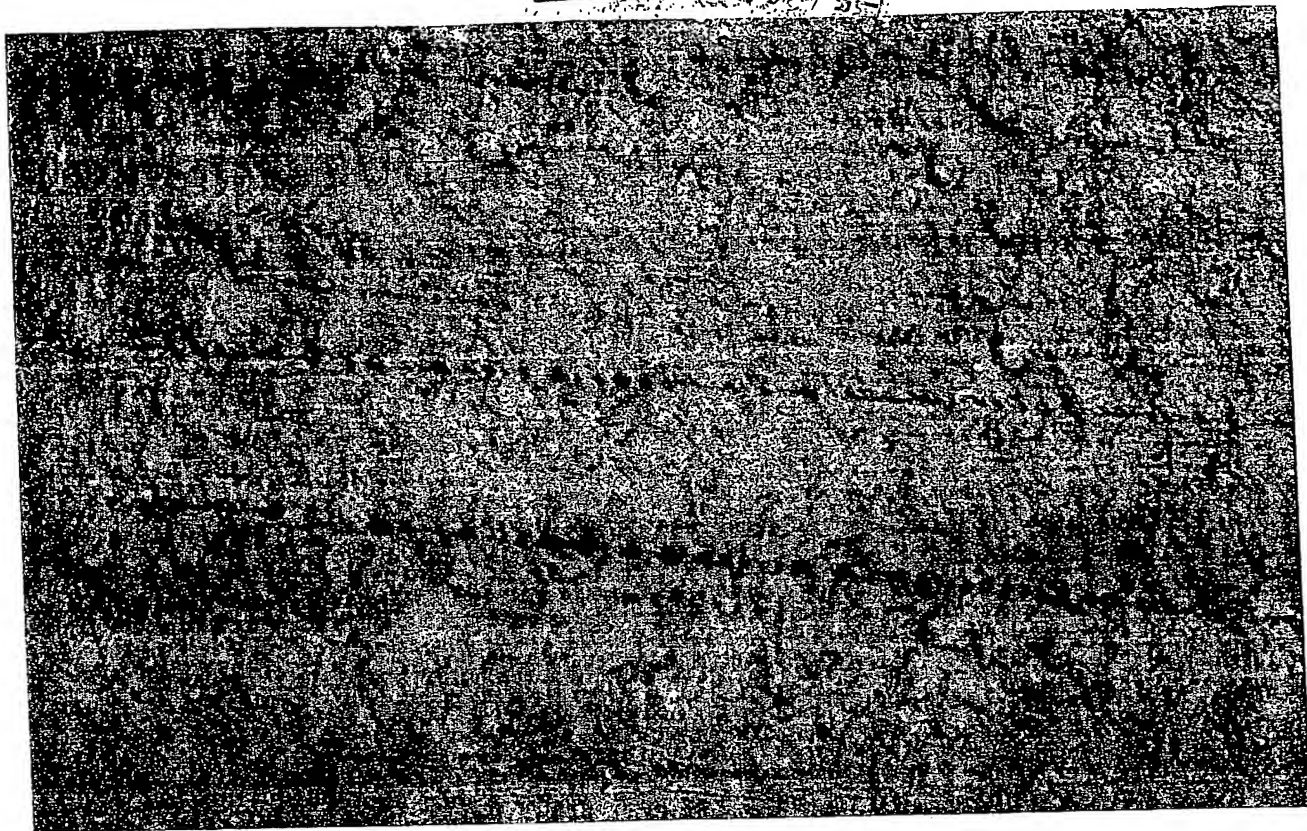


FIGURA 1 a

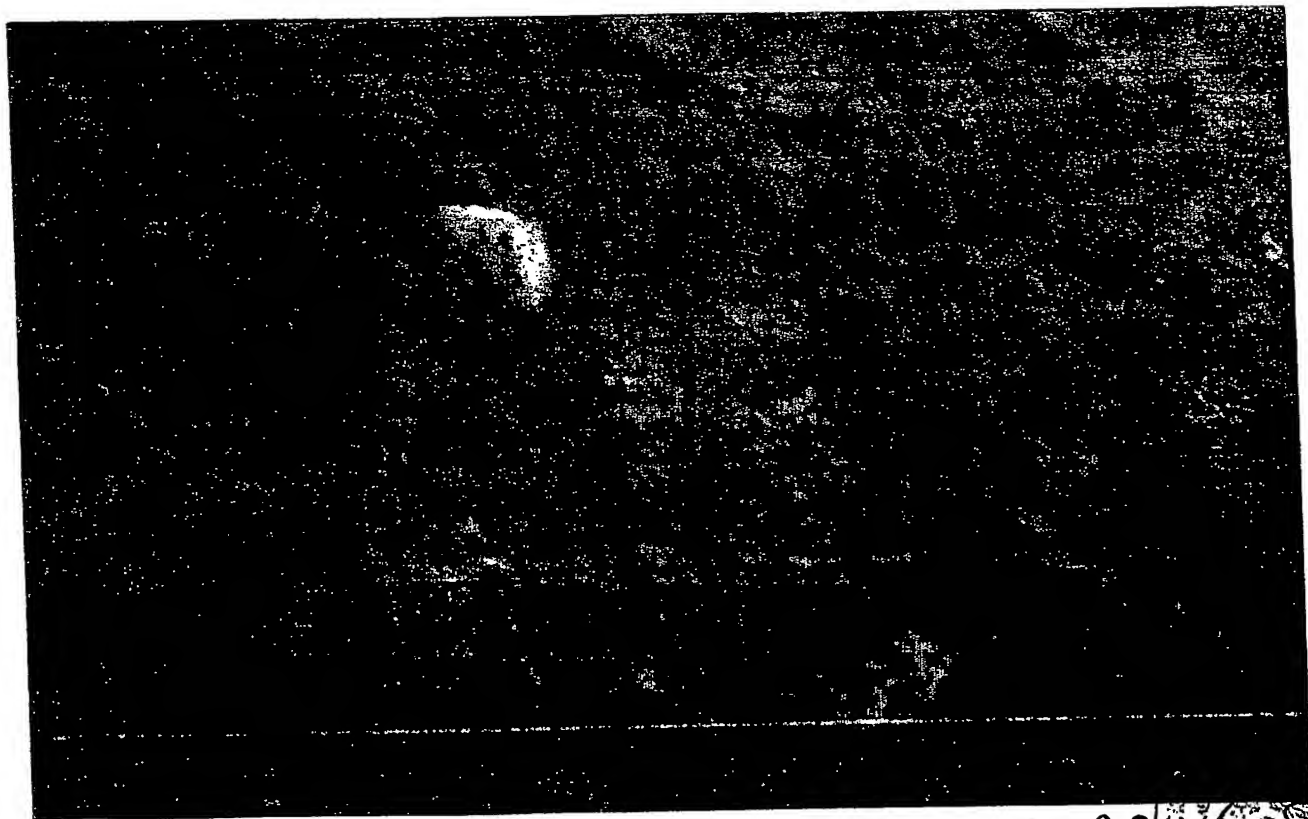


FIGURA 1 b

MI 2002 A 0 0 0 7 9 8



[Handwritten signature]

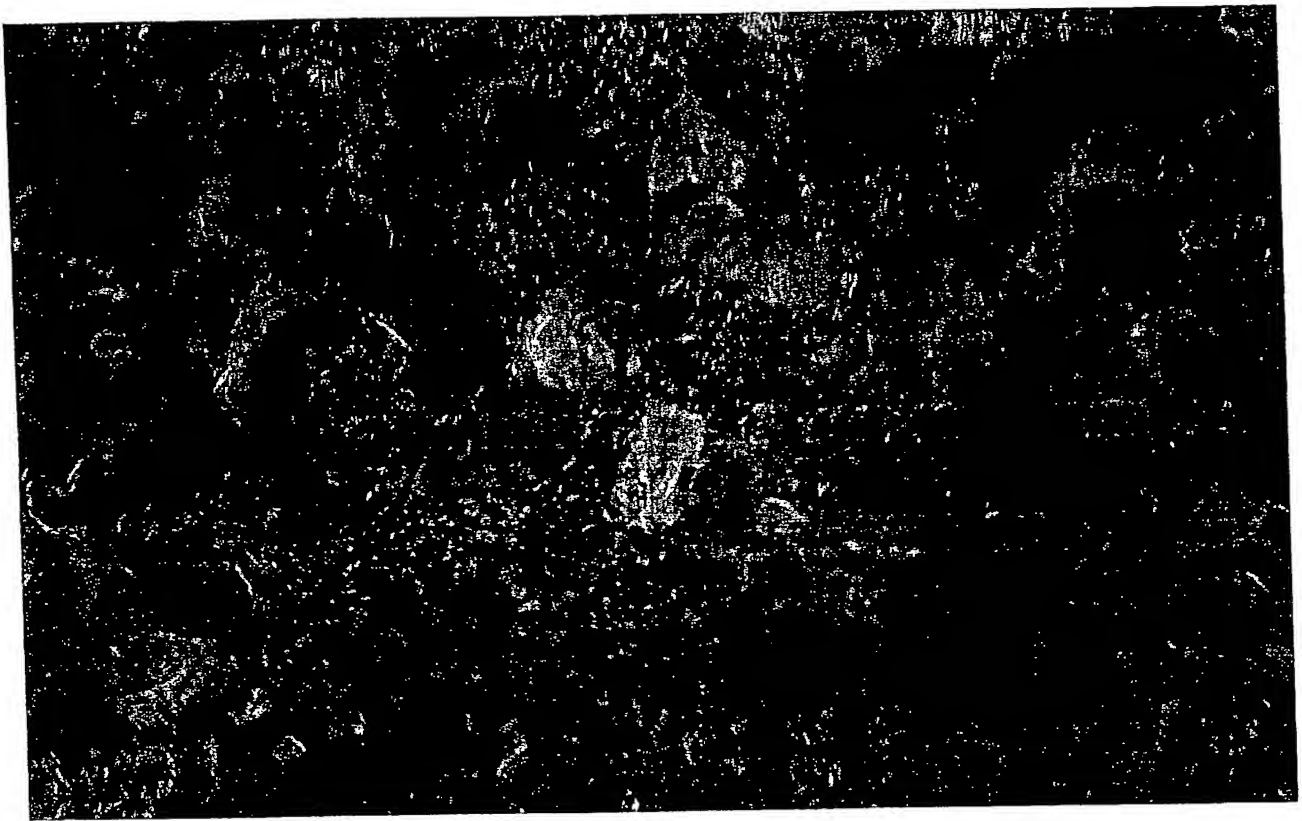


FIGURA 1 c

MI 2002A 000798



J. Cini

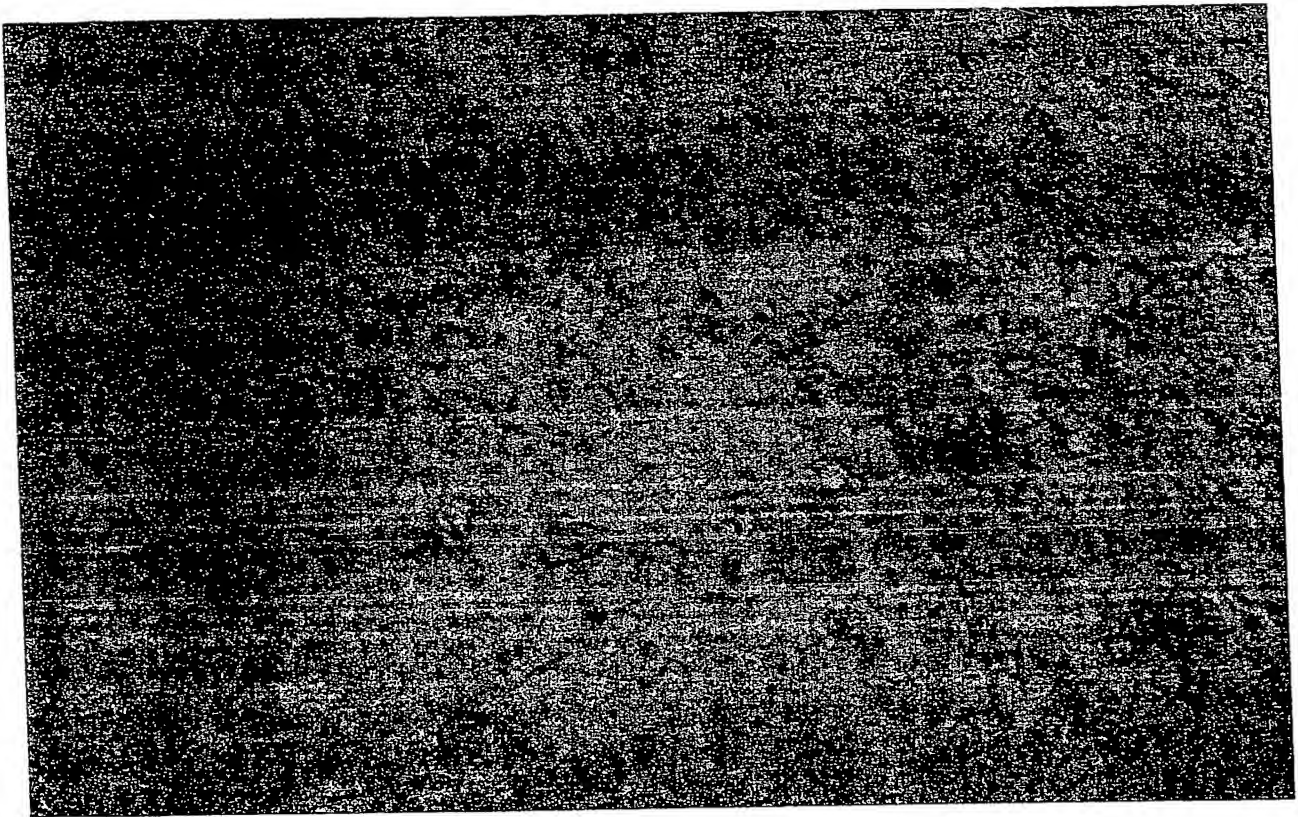
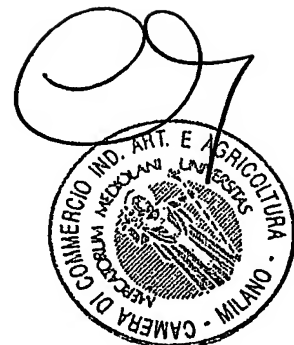


FIGURA 2 a

MI 2002A 000798



[Handwritten signature]

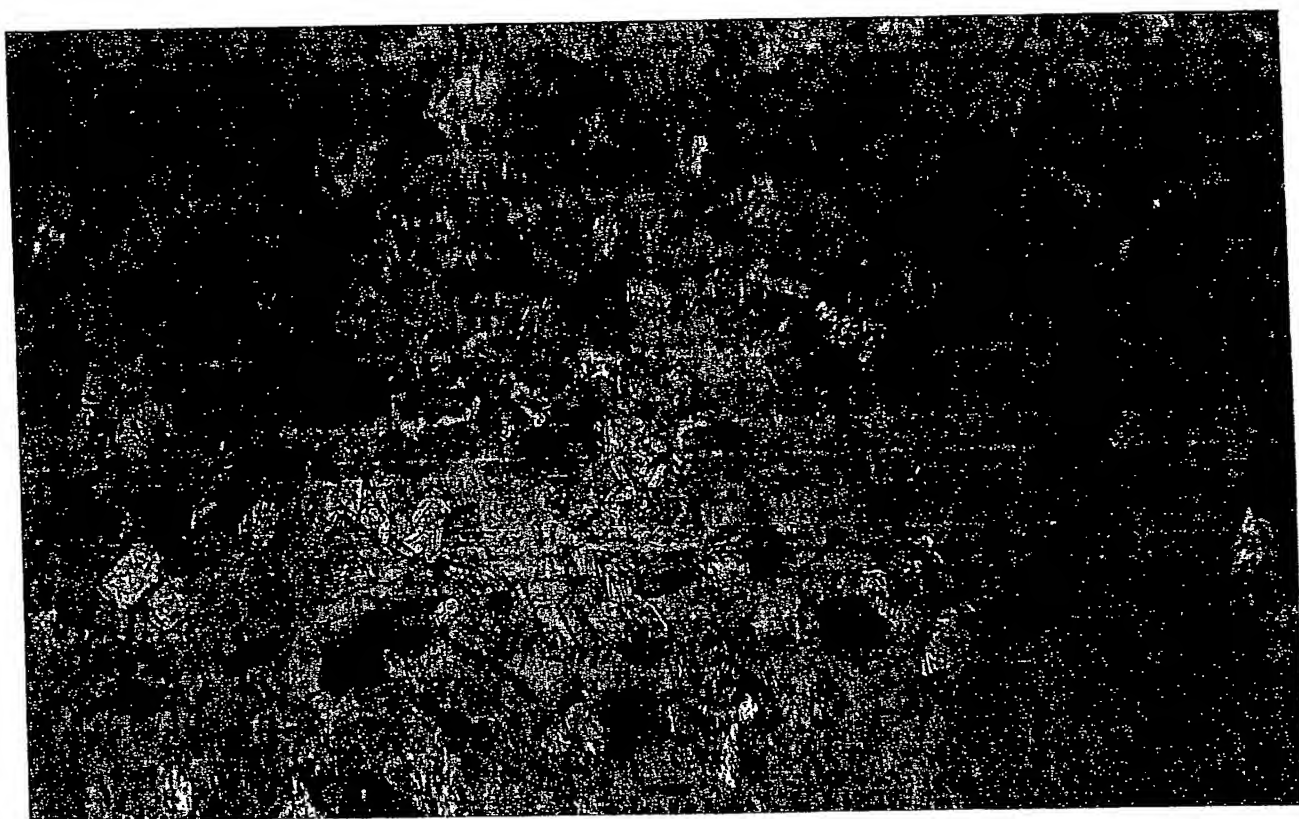


FIGURA 2 b

MI 2002A 000798



Star Bartolo

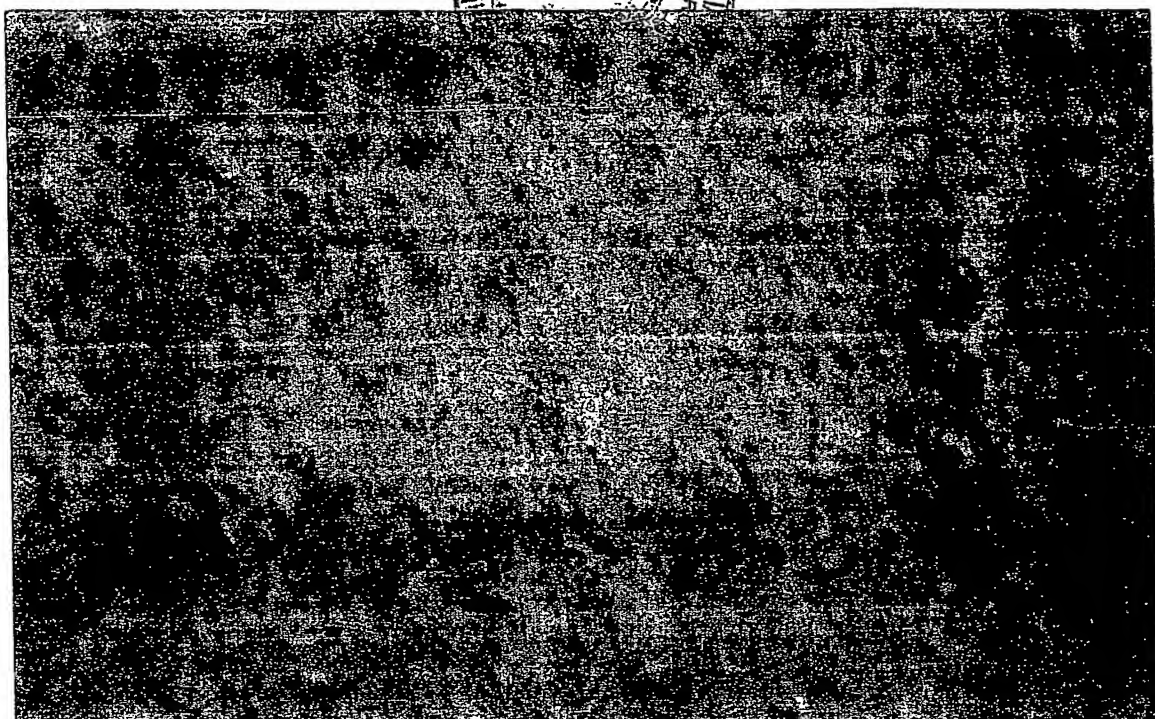
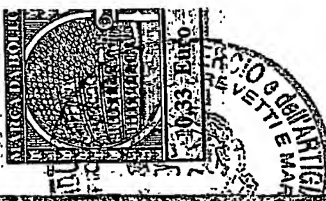


FIGURA 3 a

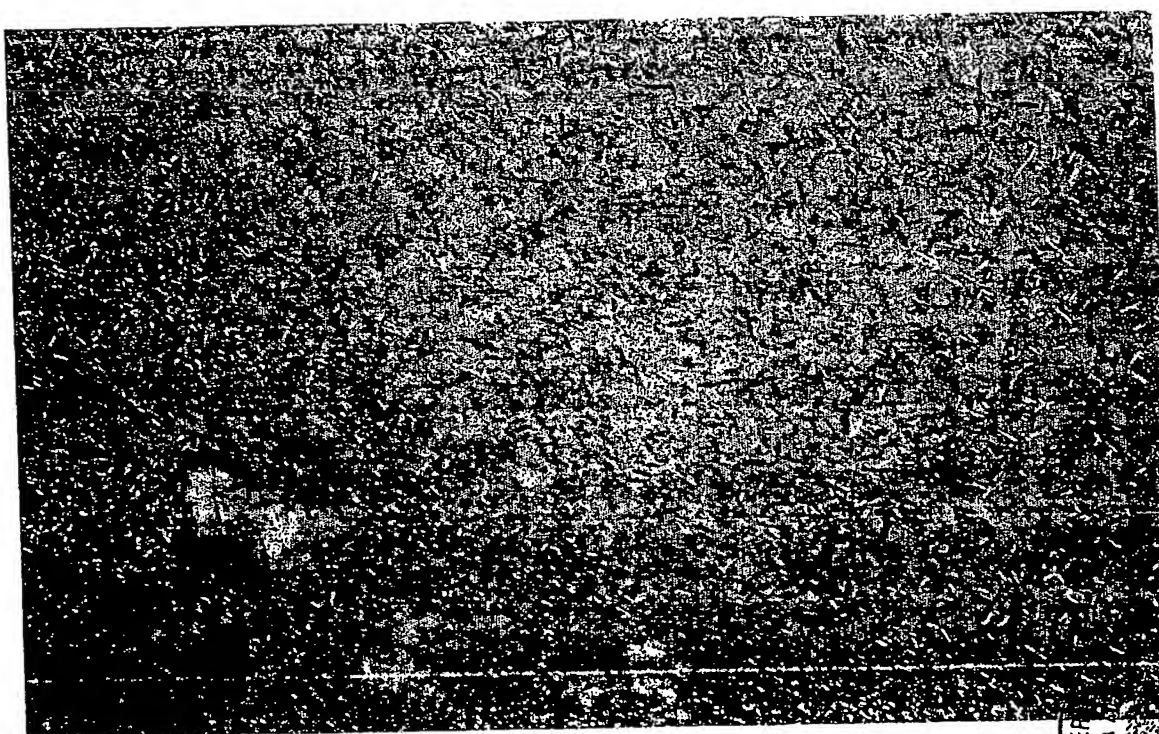


FIGURA 3 b MI 2002A 00079



J. Glin.

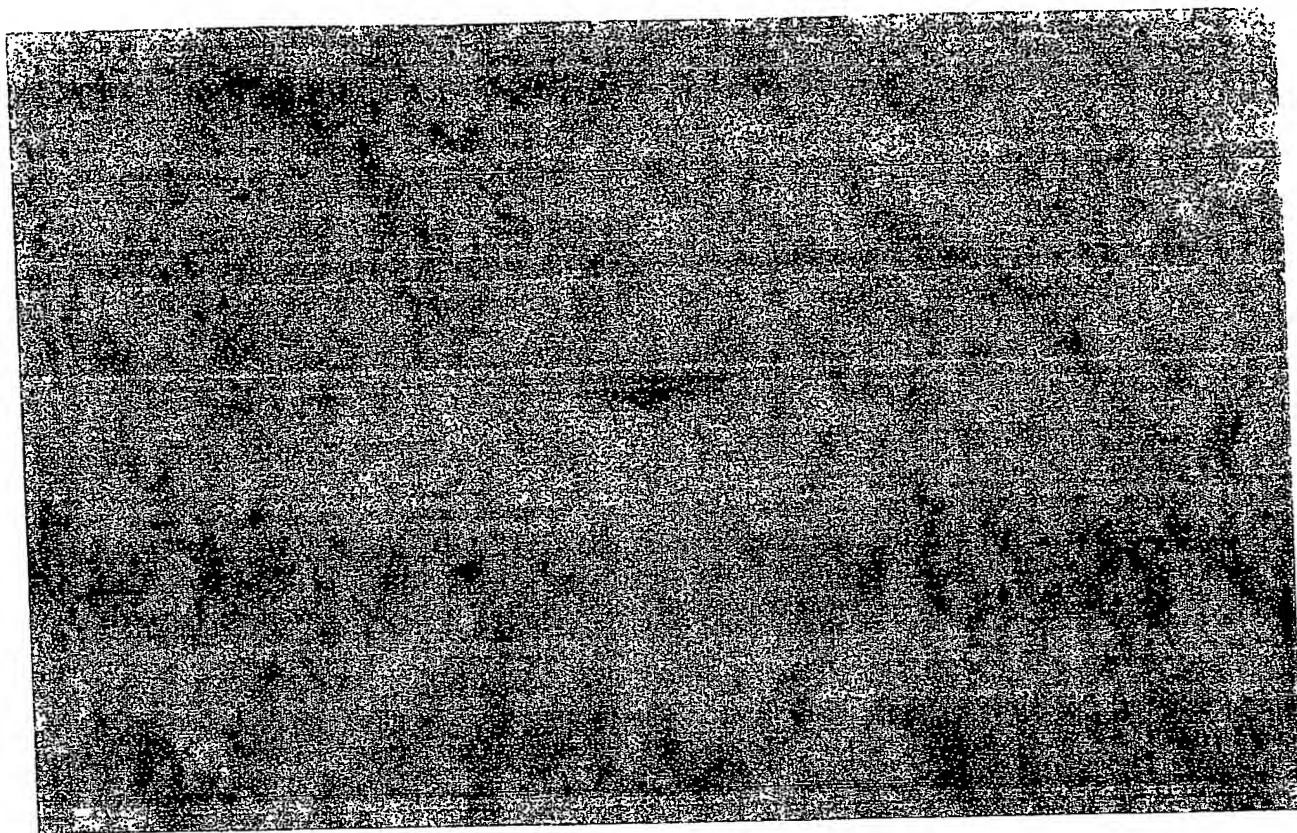


FIGURA 4 a

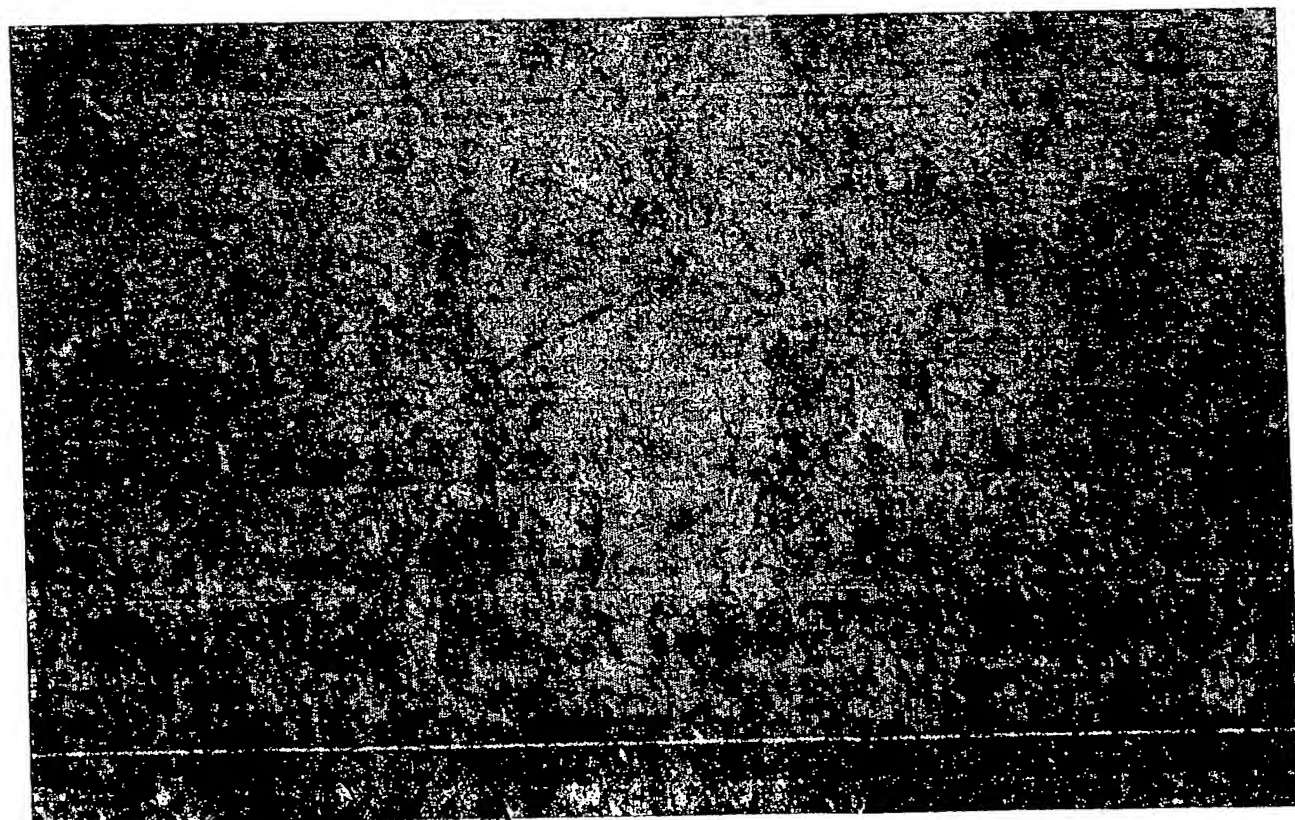


FIGURA 4 b

MI 2002A 000798



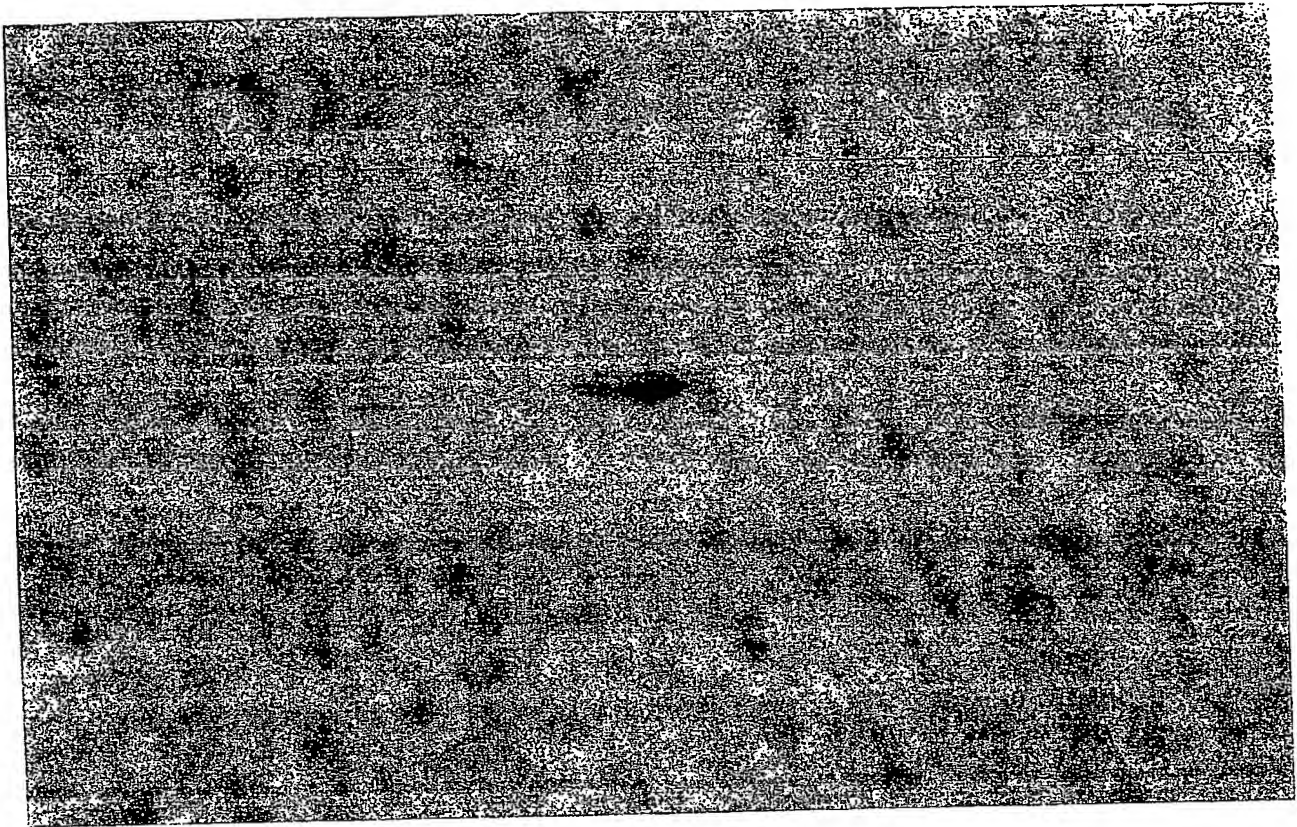


FIGURA 5 a

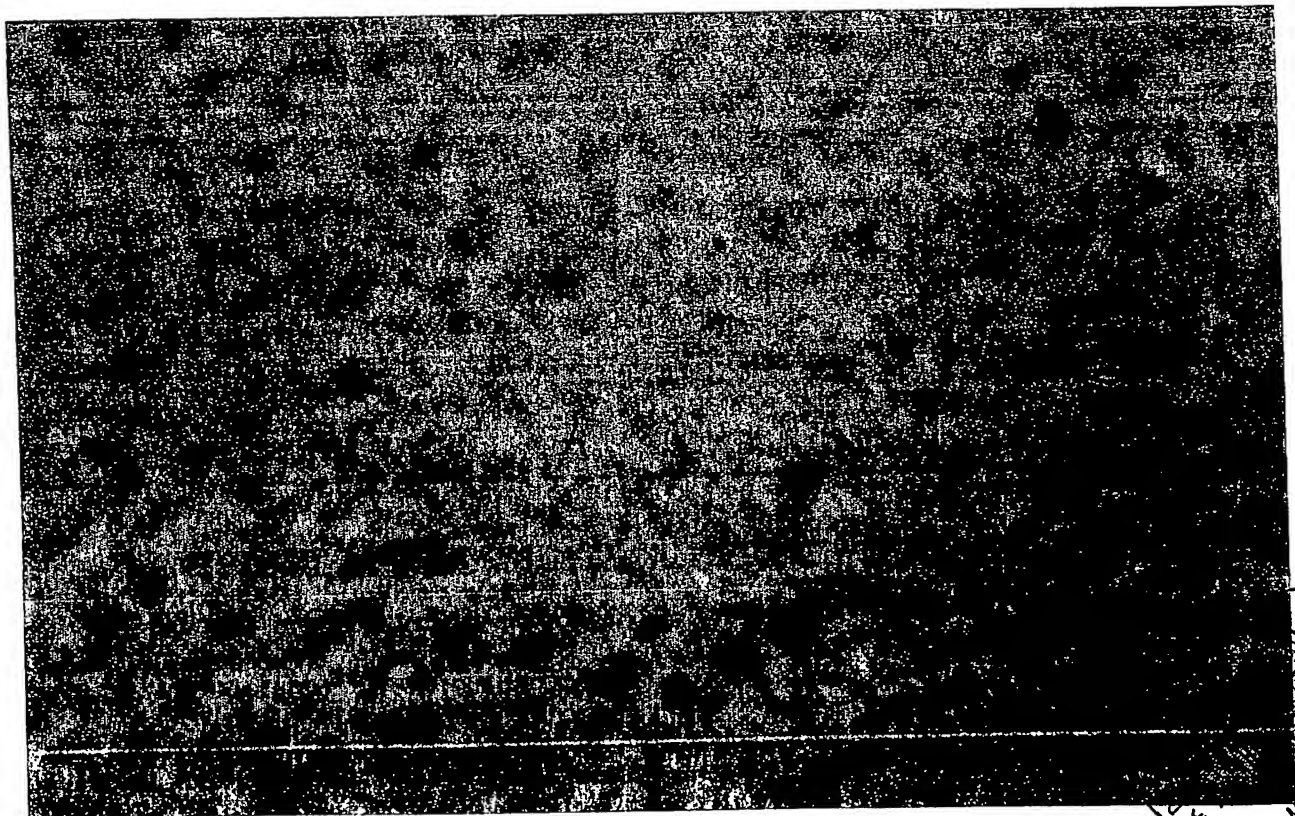


FIGURA 5 b

MI 2002A 000798



f. chin

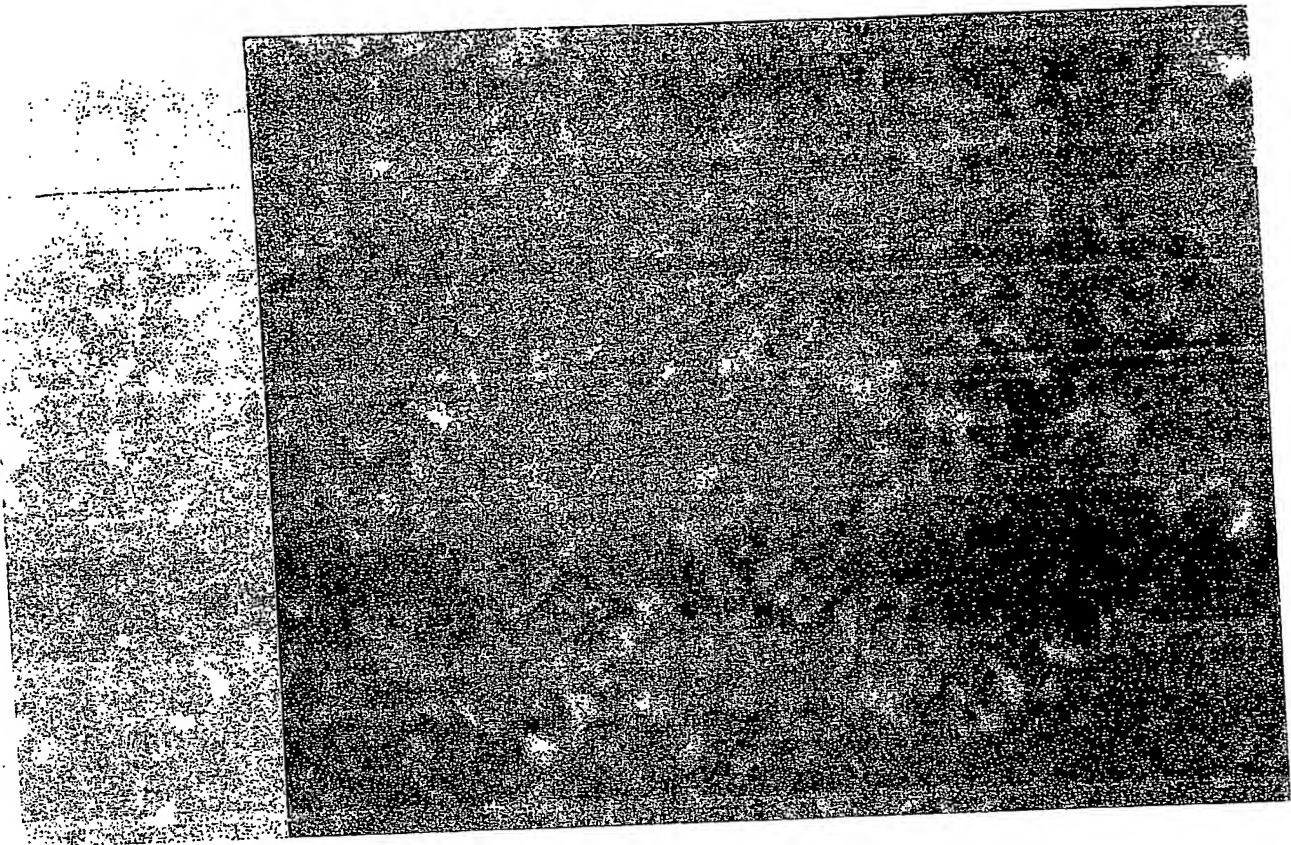


FIGURA 6 a

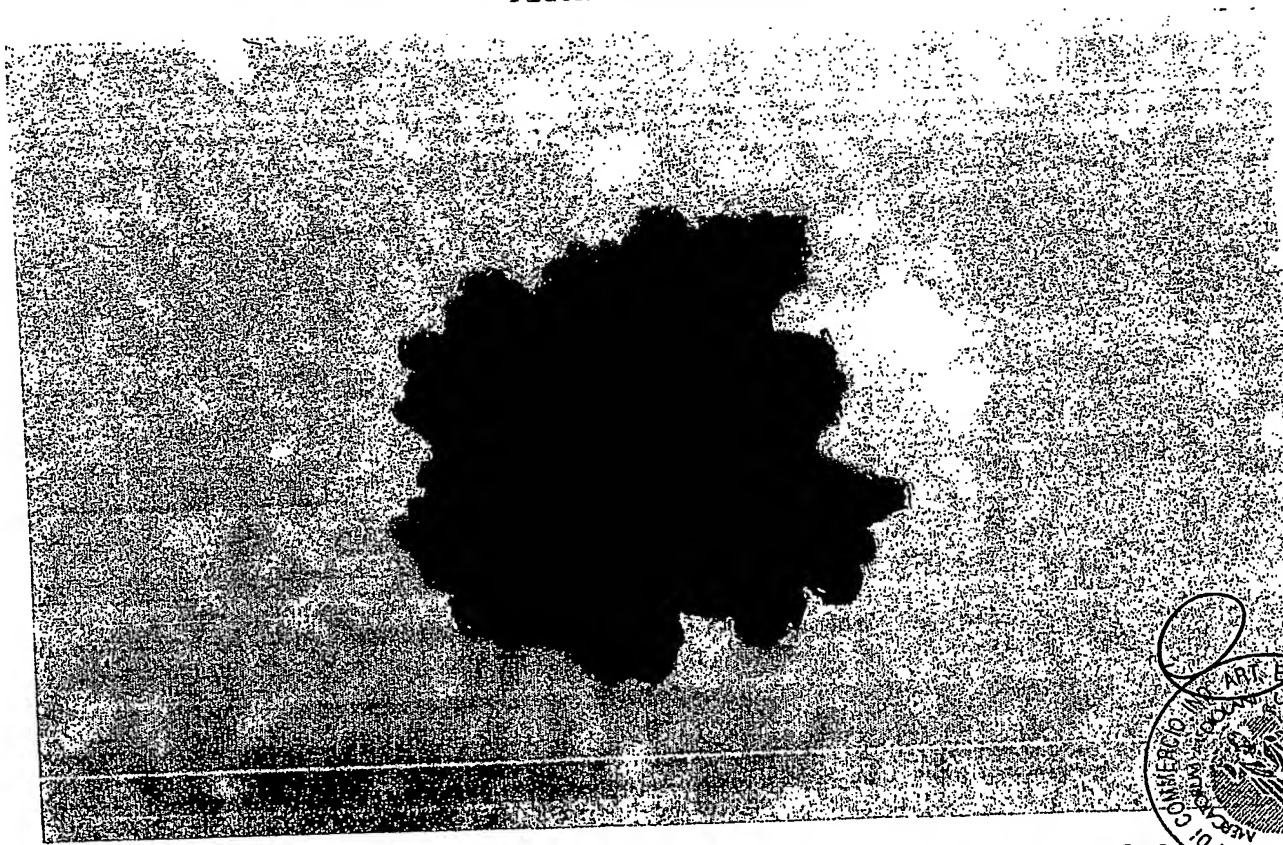
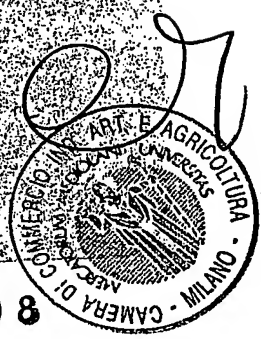
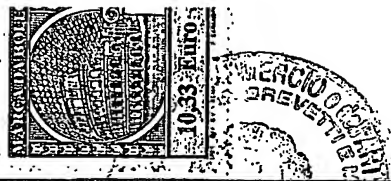


FIGURA 6 b

MI 2002A 000798





NOTAR BARTOLO & GERVASI S.p.A.

[Handwritten signature]

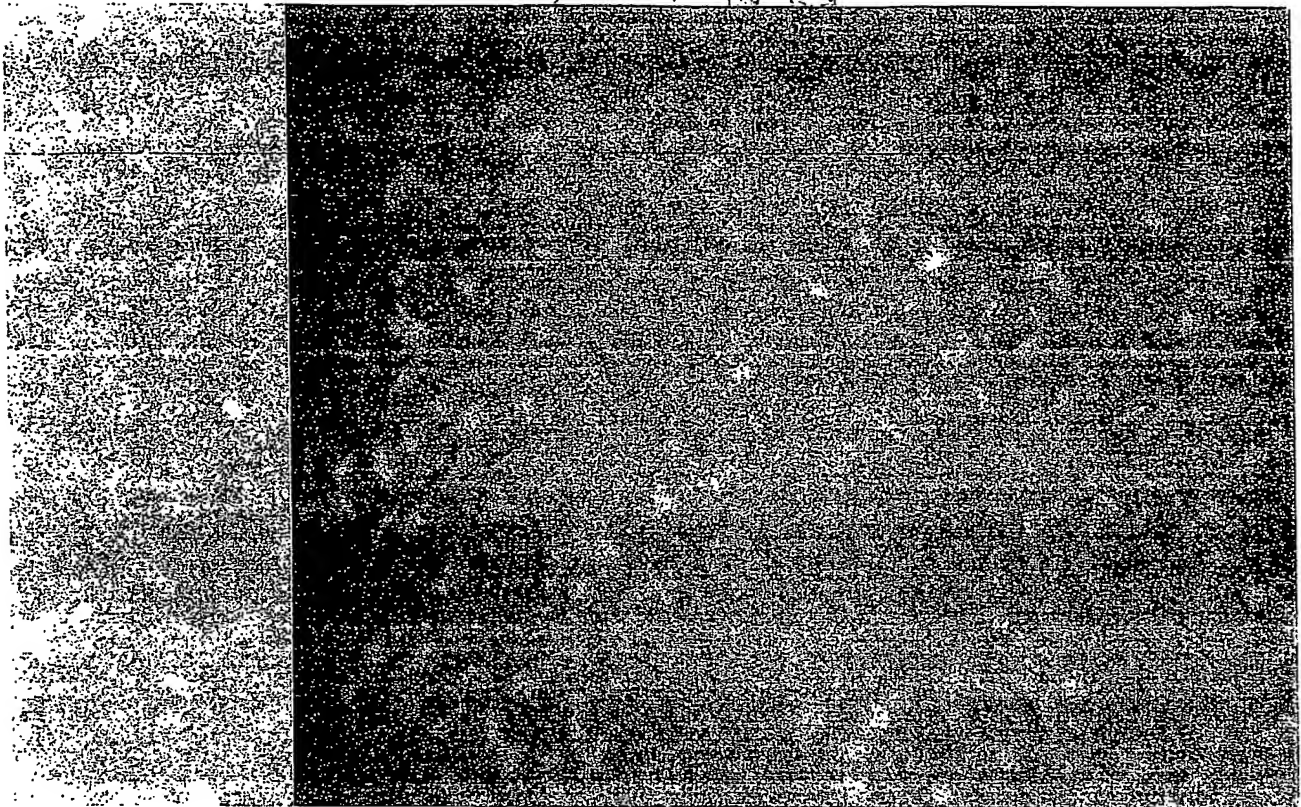


FIGURA 7 a

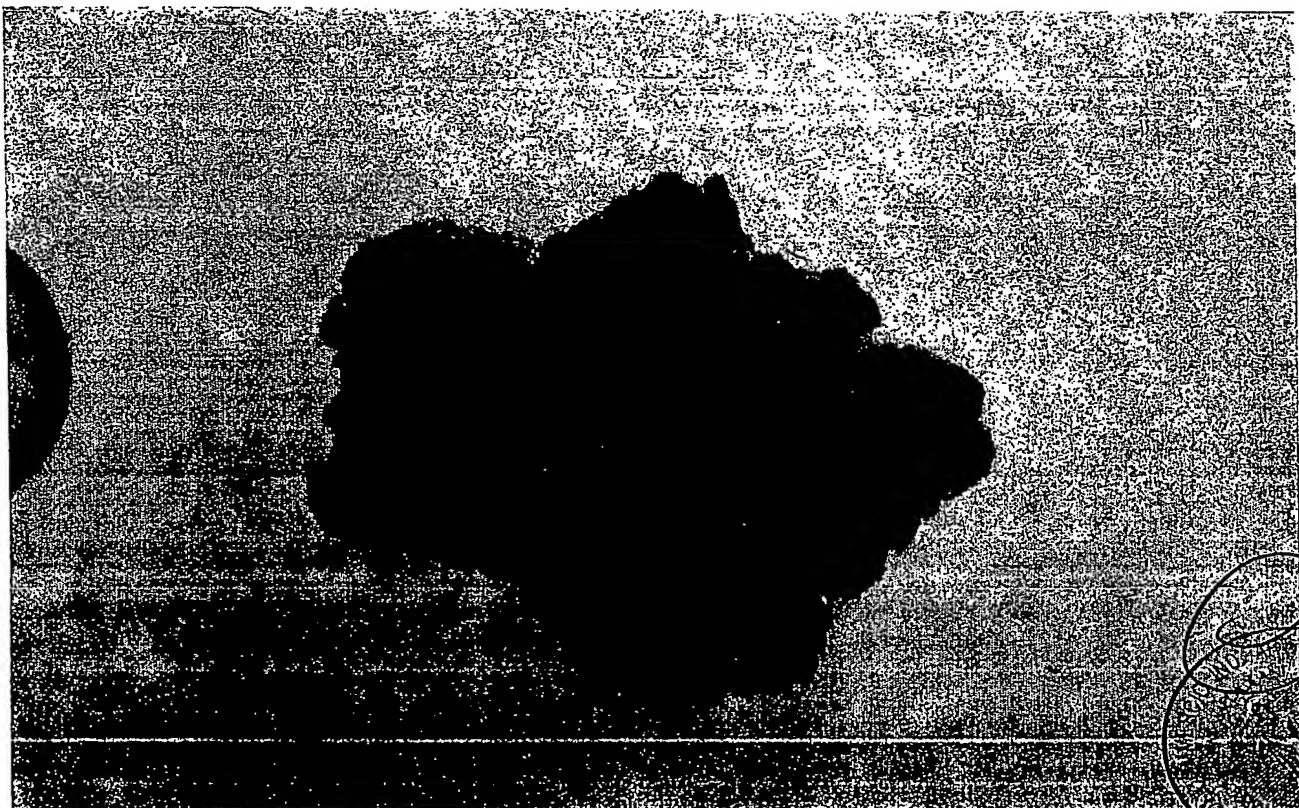


FIGURA 7 b

MI 2002A 000798



[Handwritten signature]

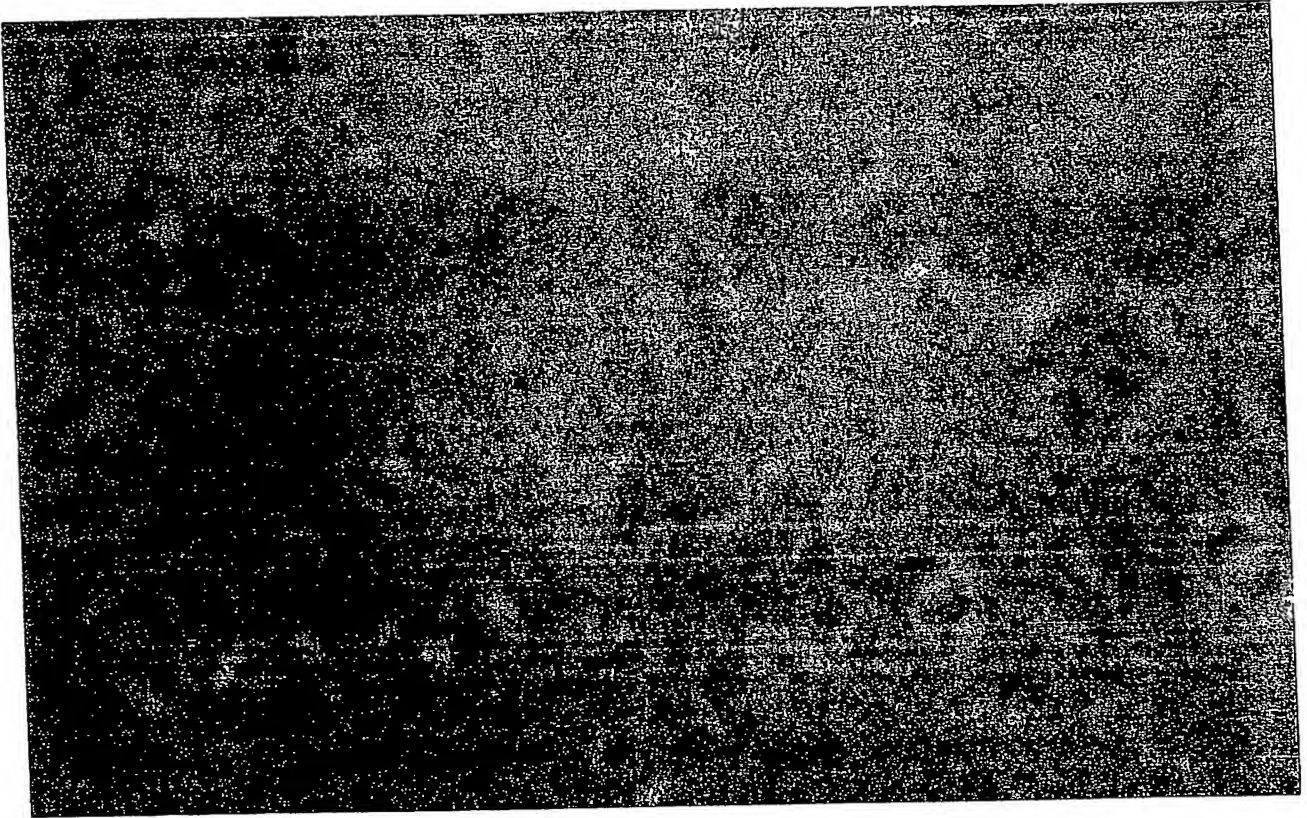
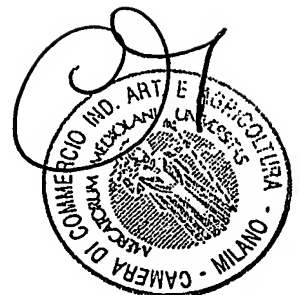


FIGURA 8 a

MI 2002A 000798



[Handwritten signature]

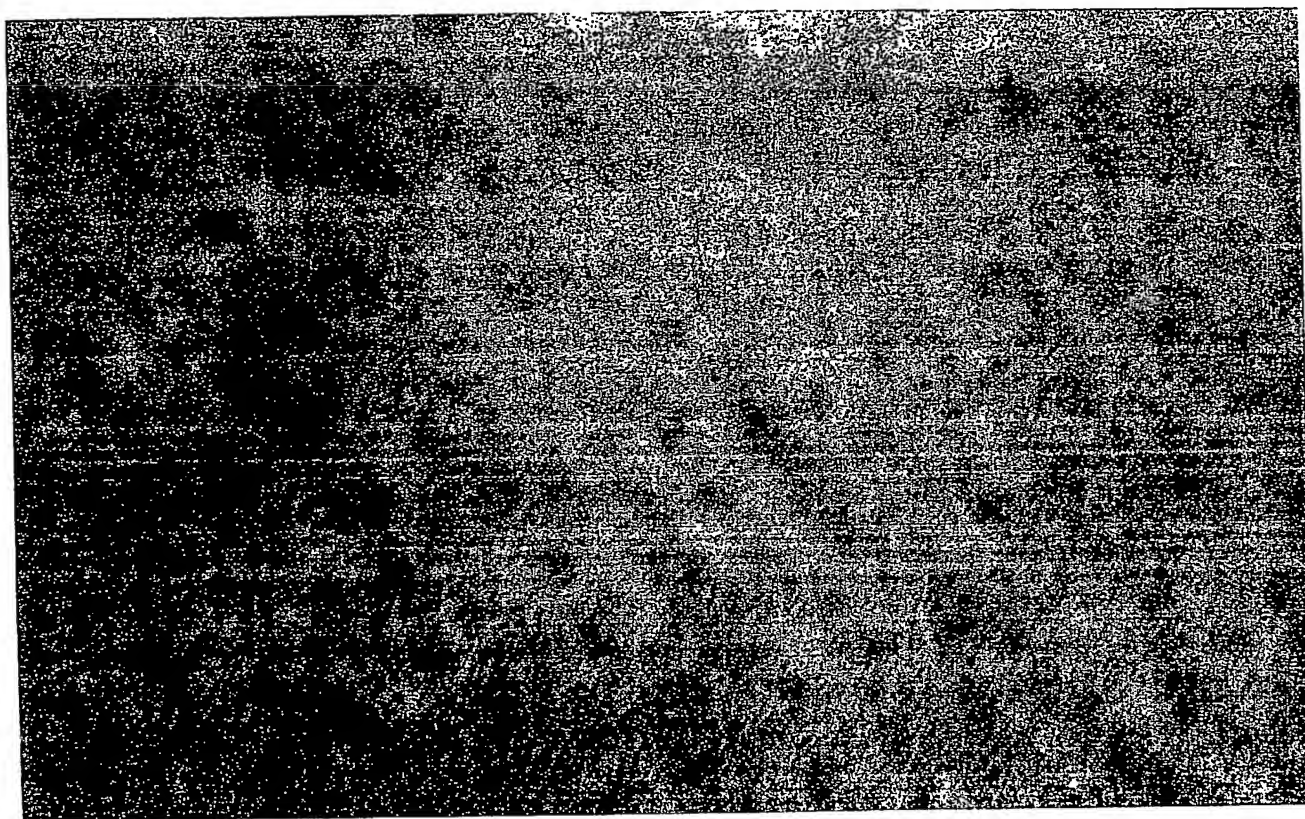


FIGURA 8 b

MI 2002A 0 00798



g. Cini

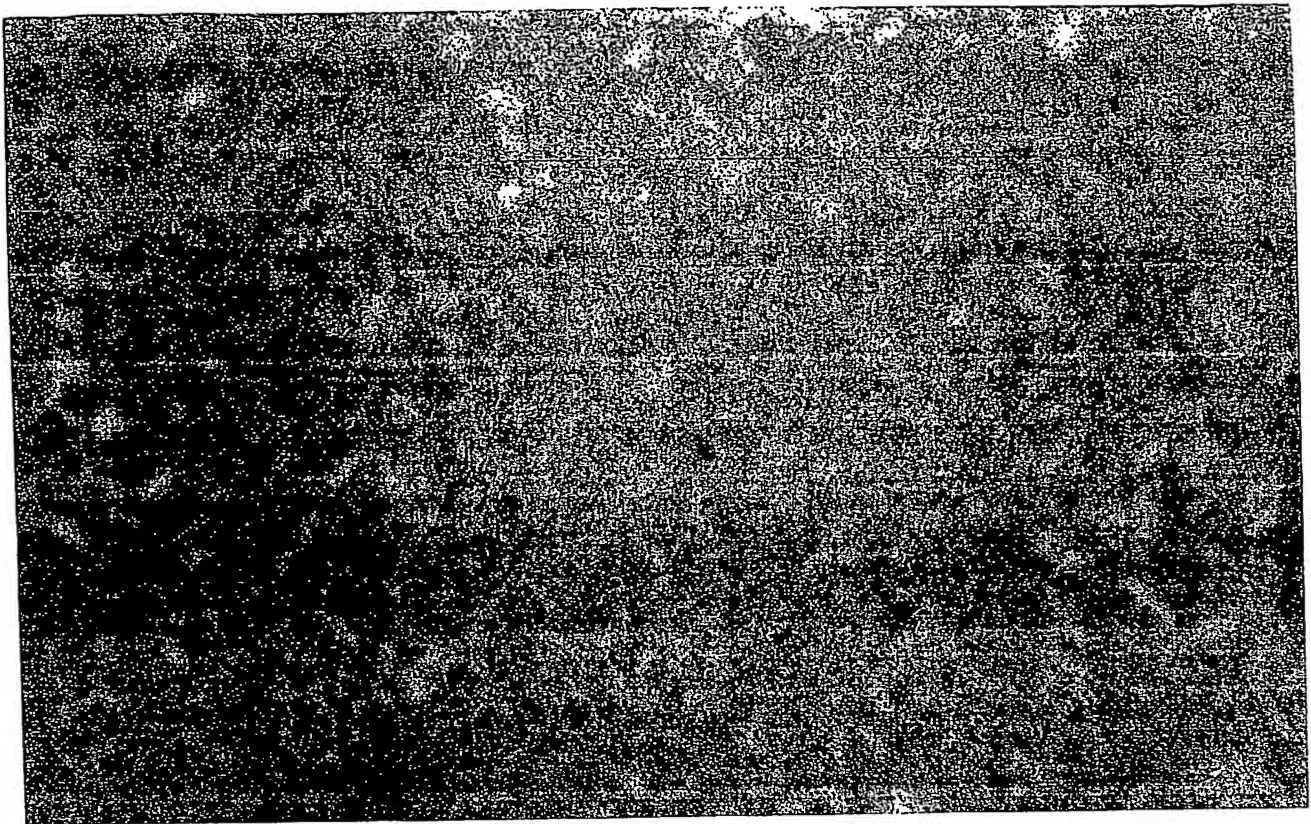


FIGURA 9 a

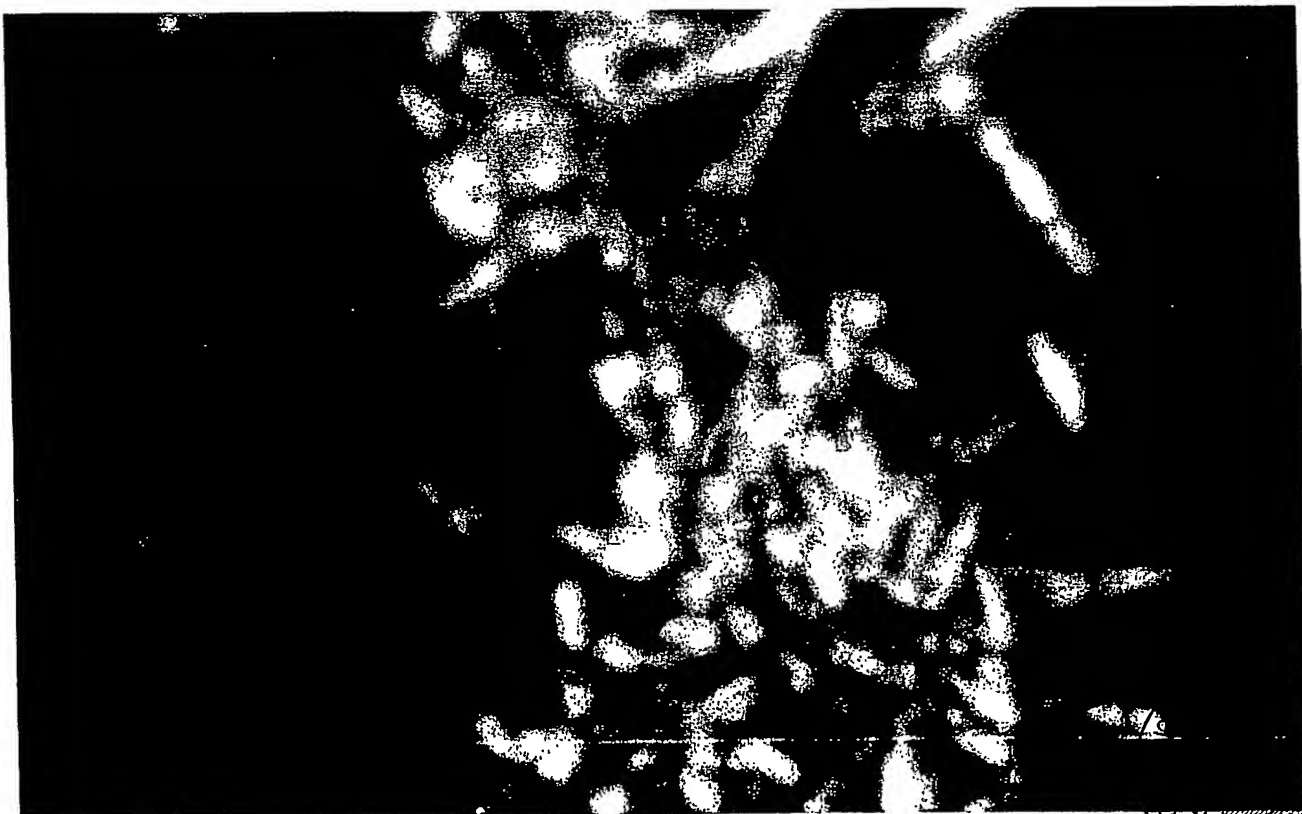
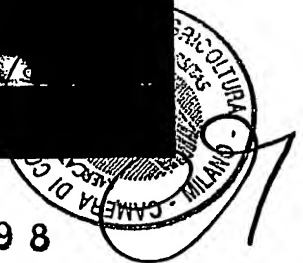


FIGURA 9 b

MI 2002A 000798



[Handwritten signature]

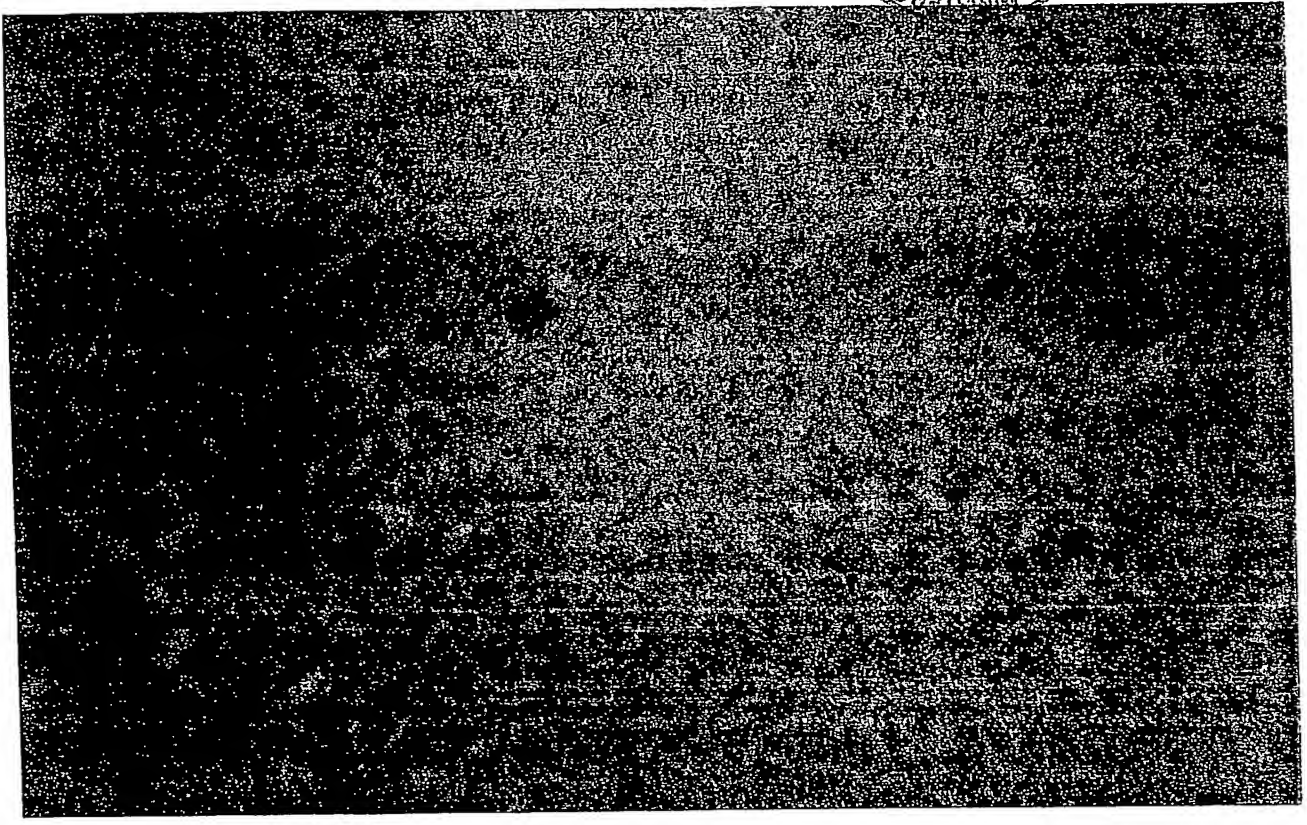
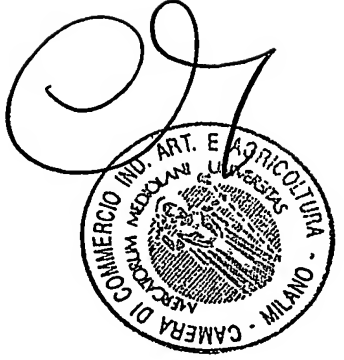


FIGURA 10 a

MI 2002A 000798



[Handwritten signature]

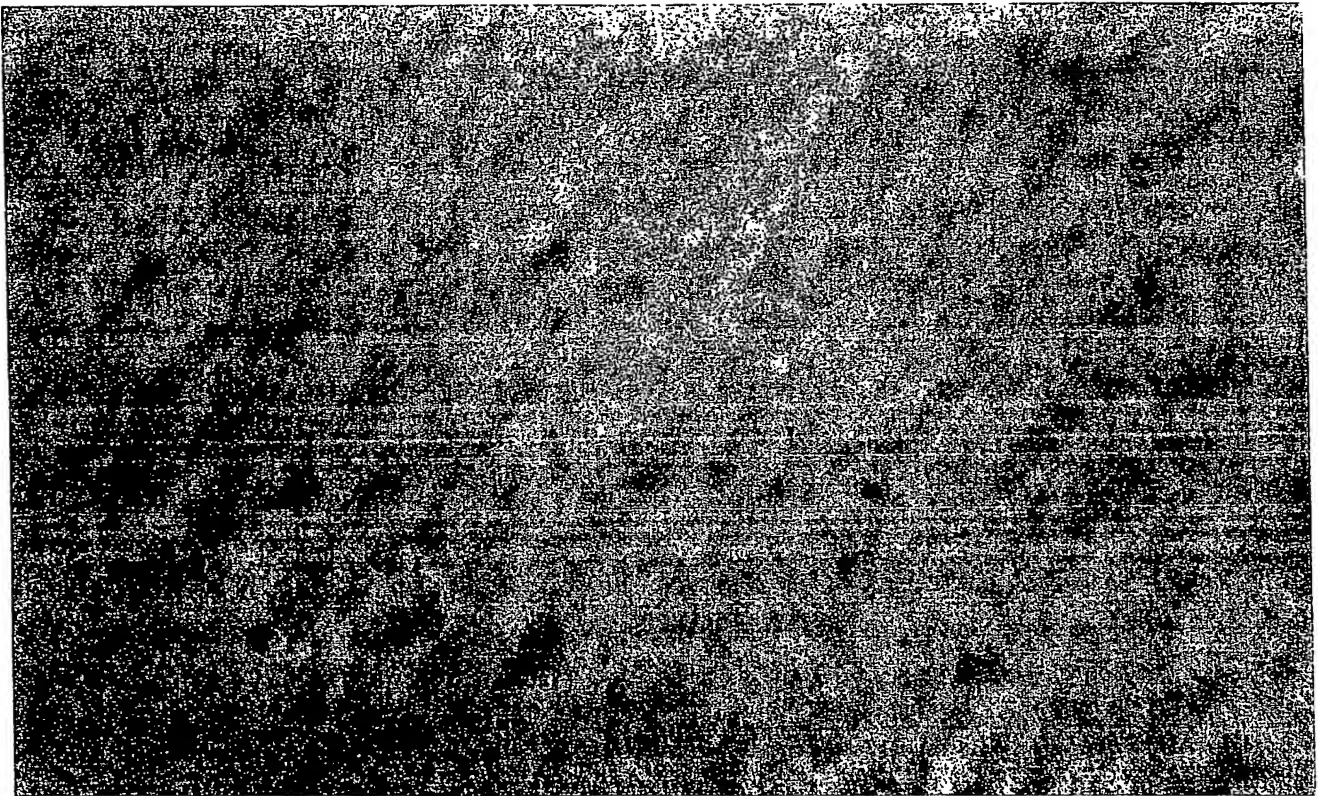
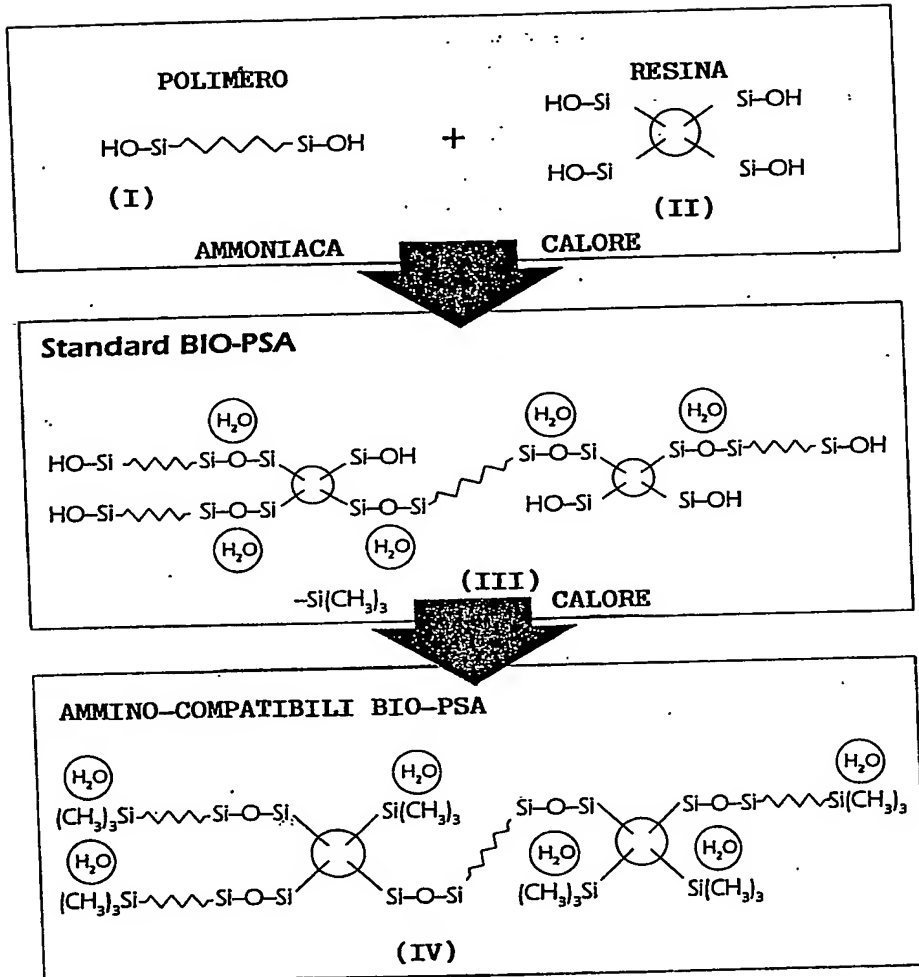


FIGURA 10 b

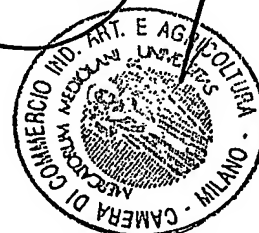
MI 2002A 000798



FIGURA 11



MI 2002A 000798



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.